



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110893352 B

(45) 授权公告日 2022. 03. 08

(21) 申请号 201910870065.4

(22) 申请日 2019.09.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110893352 A

(43) 申请公布日 2020.03.20

(30) 优先权数据
18194096.6 2018.09.12 EP

(73) 专利权人 夏普生命科学(欧洲)有限公司
地址 英国阿克斯布里奇

(72) 发明人 艾马·杰恩·沃尔顿
莱斯利·安·帕里-琼斯

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021
代理人 范芳茗

(51) Int.Cl.

B01L 3/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2014062551 A1, 2014.04.24

WO 2014062551 A1, 2014.04.24

CN 107961820 A, 2018.04.27

CN 107961820 A, 2018.04.27

CN 102389840 A, 2012.03.28

WO 2009052095 A1, 2009.04.23

审查员 江涵

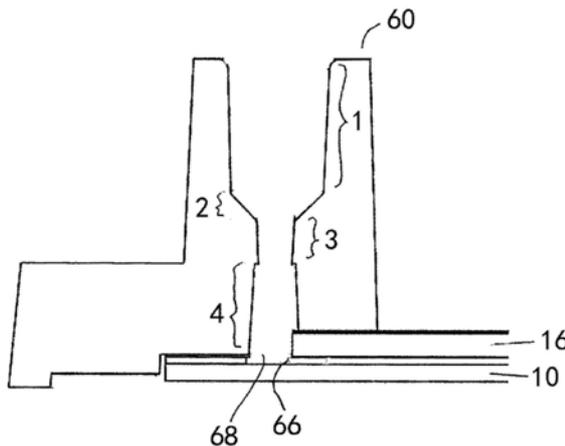
权利要求书4页 说明书27页 附图11页

(54) 发明名称

微流控器件以及在微流控器件中加载流体的方法

(57) 摘要

一种微流控器件,包括:上基板和下基板,所述上基板和所述下基板间隔开,从而在所述上基板与所述下基板之间限定流体室;以及孔,用于将流体引入到所述流体室中;多个可独立寻址的阵列元件,每个阵列元件限定所述流体室的相应区域;以及控制装置,用于寻址所述阵列元件。所述控制装置被配置成:确定工作流体已被引入到所述流体室的第一区域中;以及向用户提供输出以指示工作流体存在于所述第一区域中。



1. 一种将流体加载到微流控器件中的方法,所述微流控器件包括:

上基板和下基板,所述上基板和所述下基板间隔开,从而在所述上基板与所述下基板之间限定流体室;以及

至少一个孔,用于将流体接收到所述流体室中;

所述方法包括:

将所述微流控器件附接到壳体;

在所述壳体上设置至少一个流体井,以形成所述至少一个孔;

将填料流体加载到所述微流控器件中;

将流体施加器的分配端设置在所述孔处或所述孔附近;

将工作流体从所述流体施加器分配到与所述孔相邻并且在所述流体室外部的加载区域中;以及

迫使工作流体通过所述孔从所述加载区域进入所述流体室中,

其中,所述流体井包括第一区域、第二区域、第三区域和第四区域,所述第一区域距离所述微流控器件的上基板和下基板最远,所述第二区域用作所述第一区域与所述第三区域之间的过渡,所述第三区域是所述流体井中直径最小的区域,所述第四区域距离所述微流控器件的上基板和下基板最近,并且其中,所述第四区域的上端处的端口直径略大于所述第三区域的下端处的端口直径。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,迫使工作流体从所述加载区域进入所述流体室中包括:从所述流体施加器分配第二流体,从而迫使工作流体通过所述孔从所述加载区域进入所述流体室中。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中,所述第二流体是空气,或者其中,所述第二流体是填料流体。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述微流控器件是有源矩阵介质上电润湿AM-EWOD微流控器件,包括多个可独立寻址的阵列元件电极,每个阵列元件电极限定相应的阵列元件,并且每个阵列元件限定所述流体室的相应区域;

并且其中,所述方法还包括:致动所述微流控器件的所述阵列元件中的至少一个,以将所分配的工作流体保持在所述微流控器件的所述流体室中。

5. 根据权利要求1、2或3所述的方法,其中,所述微流控器件是有源矩阵介质上电润湿AM-EWOD微流控器件,包括多个可独立寻址的阵列元件电极,每个阵列元件电极限定相应的阵列元件,并且每个阵列元件限定所述流体室的相应区域;

并且其中,迫使工作流体从所述加载区域进入所述流体室中包括:致动所述微流控器件的所述阵列元件中的至少一个,以将所分配的工作流体吸取到所述微流控器件的所述流体室中。

6. 根据权利要求5所述的方法,包括:致动所述微流控器件的第二区域中的至少一个阵列元件,所述第二区域位于所述孔与所述微流控器件的用于工作流体的目标区域之间。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中,所述微流控器件的所述第二区域在其距离所述孔最近的点处的宽度小于所述孔的宽度。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述第二区域包括:第一部分,具有比所述孔的宽度小的宽度;以及第二部分,具有更大的第二宽度,所述第一部分与所述第二部分之间的边

界位于所述孔与工作流体的流动边缘之间。

9. 根据权利要求8所述的方法,包括:施加时变的致动图案,使得随着工作流体的流动边缘从所述孔移开,所述第一部分与所述第二部分之间的边界从所述孔移开。

10. 根据权利要求6至9中任一项所述的方法,还包括:在所述流体室的第二区域中检测到工作流体之后,致动第二组阵列元件。

11. 根据权利要求6至9中任一项所述的方法,还包括:致动阵列元件,使得所述流体室的第二区域与所述流体室的被工作流体占据的区域相匹配。

12. 根据权利要求4所述的方法,还包括:致动所述微流控器件的目标组阵列元件,所述目标组阵列元件对应于所述流体室的目标区域,以使经由所述孔引入的工作流体向所述流体室的目标区域移动。

13. 根据权利要求12所述的方法,包括:在确定所述流体室的被工作流体占据的区域已经达到预定尺寸时和/或在确定所述流体室的被工作流体占据的区域的尺寸的变化率在预定阈值以下时,致动所述目标组阵列元件。

14. 根据权利要求8、9、12和13中任一项所述的方法,还包括:

确定已经将工作流体引入所述流体室的区域;以及

提供输出以指示工作流体存在于所述区域中。

15. 一种从AM-EWOD微流控器件抽取流体的方法,所述微流控器件包括:

上基板和下基板,所述上基板和所述下基板间隔开,从而在所述上基板与所述下基板之间限定流体室;

多个可独立寻址的阵列元件电极,每个阵列元件电极限定相应的阵列元件,并且每个阵列元件限定所述流体室的相应区域;以及

至少一个孔,用于将流体接收到所述流体室中;

所述方法包括:

将所述微流控器件附接到壳体;

在所述壳体上设置至少一个流体井,以形成所述至少一个孔;

通过以下步骤从所述微流控器件的第一区域抽取工作流体,所述第一区域与所述孔隔开:

致动AM-EWOD器件的一个或多个阵列元件以使工作流体从所述第一区域向与所述孔相邻且在所述流体室外部的卸载区域移动;以及

将工作流体经由所述孔从所述流体室的所述卸载区域移除;

其中,致动所述AM-EWOD器件的一个或多个阵列元件以使工作流体从所述第一区域向卸载区域移动包括:致动所述微流控器件的第二区域中的至少一个阵列元件,所述第二区域位于所述第一区域与所述孔之间,

其中,所述微流控器件的第二区域在其距离所述孔最近的点处的宽度小于所述孔的宽度,以及

其中,所述流体井包括第一区域、第二区域、第三区域和第四区域,所述第一区域距离所述微流控器件的上基板和下基板最远,所述第二区域用作所述第一区域与所述第三区域之间的过渡,所述第三区域是所述流体井中直径最小的区域,所述第四区域距离所述微流控器件的上基板和下基板最近,并且其中,所述第四区域的上端处的端口直径略大于所述

第三区域的下端处的端口直径。

16. 根据权利要求15所述的方法, 包括: 在致动所述AM-EWOD器件的所述一个或多个阵列元件之前, 将流体施加器设置在所述卸载区域中;

其中, 从所述卸载区域移除工作流体包括: 用所述流体施加器从所述卸载区域移除工作流体。

17. 根据权利要求16所述的方法, 包括: 在将所述流体施加器设置在所述卸载区域之前, 致动所述AM-EWOD器件的第一区域的一个或多个阵列元件, 以将工作流体保持在所述第一区域中。

18. 根据权利要求15所述的方法, 其中, 所述第二区域包括: 第一部分, 具有比所述孔的宽度小的宽度; 以及第二部分, 具有更大的第二宽度, 工作流体的前流动边缘位于所述孔与所述第一部分和所述第二部分之间的边界之间。

19. 根据权利要求18所述的方法, 还包括: 施加时变的致动图案, 使得随着工作流体的流动边缘移向所述孔, 所述第一部分与第二部分之间的边界移向所述孔。

20. 根据权利要求15至19中任一项所述的方法, 包括: 基于所述微流控器件中所感测的流体位置来控制被致动的阵列元件的图案。

21. 根据权利要求15至19中任一项所述的方法, 包括: 控制被致动的阵列元件的图案以将工作流体分成两部分。

22. 一种有源矩阵介质上电润湿AM-EWOD微流控器件, 其中, 所述微流控器件附接到壳体, 并且在所述壳体上设置至少一个流体井, 以形成用于将流体引入到流体室中的至少一个孔, 所述AM-EWOD微流控器件包括:

上基板和下基板, 所述上基板和所述下基板间隔开, 从而在所述上基板与所述下基板之间限定所述流体室; 以及

多个可独立寻址的阵列元件电极, 每个阵列元件电极限定相应的阵列元件, 并且每个阵列元件对应于所述流体室的相应区域; 以及

控制装置, 用于寻址所述阵列元件, 所述控制装置被配置成:

通过控制所述阵列元件在感测模式下操作, 确定工作流体已被引入到所述流体室的第一区域中; 以及

向用户提供输出以指示工作流体存在于所述第一区域中;

其中, 所述控制装置被配置成致动所述微流控器件的第一组阵列元件, 所述第一组阵列元件对应于所述流体室的第一区域, 以使经由所述孔引入的工作流体向所述流体室的第一区域移动, 以及

其中, 所述流体井包括第一区域、第二区域、第三区域和第四区域, 所述第一区域距离所述微流控器件的上基板和下基板最远, 所述第二区域用作所述第一区域与所述第三区域之间的过渡, 所述第三区域是所述流体井中直径最小的区域, 所述第四区域距离所述微流控器件的上基板和下基板最近, 并且其中, 所述第四区域的上端处的端口直径略大于所述第三区域的下端处的端口直径。

23. 根据权利要求22所述的器件, 所述控制装置被配置成:

在致动所述第一组阵列元件之前, 致动所述微流控器件的第二组阵列元件, 所述第二组阵列元件限定所述流体室的与所述第一区域不同的第二区域, 所述第二区域延伸到所述

孔。

24. 根据权利要求23所述的器件,所述控制装置被配置成:在所述流体室的第二区域中检测到工作流体时,致动所述第二组阵列元件。

25. 根据权利要求24所述的器件,所述控制装置被配置成:致动所述第二组阵列元件,使得所述流体室的第二区域与所述流体室的被工作流体占据的区域相匹配。

26. 根据权利要求25所述的器件,所述控制装置被配置成以时间相关的方式致动所述第二组阵列元件。

27. 根据权利要求25或26所述的器件,所述控制装置被配置成:在确定所述流体室的被工作流体占据的区域已经达到预定尺寸时,致动所述第一组阵列元件。

28. 根据权利要求25或26所述的器件,所述控制装置被配置成:在确定所述流体室的被工作流体占据的区域的尺寸的变化率在预定阈值以下时,致动所述第一组阵列元件。

微流控器件以及在微流控器件中加载流体的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种微流控器件,并且涉及一种用于将流体加载到这种器件中的方法。更具体地,本发明涉及有源矩阵介质上电润湿(AM-EWOD)微流控器件。介质上电润湿(EWOD)是用于操纵阵列上的流体的液滴的已知技术。有源矩阵EWOD(AM-EWOD)指的是例如通过使用薄膜晶体管(TFT)在包含晶体管的有源矩阵阵列中实现EWOD。

背景技术

[0002] 微流控是快速扩张的领域,该领域涉及到对较小尺度(通常处理亚微升(sub-microlitre)体积)的流体的操纵和精确控制。在研究和在生产两者中,存在日益增加的兴趣将微流控应用至化学或生物化学测定及合成,以及应用于医疗诊断(“芯片上的实验室”)。在后一种情况下,这种器件的小型特性允许在需要使用与传统的基于实验室的测试相比小得多的临床样本量时进行快速测试。

[0003] 微流控设备可以通过这样的事实来识别:微流控设备具有小于1毫米(mm)的至少一个尺寸的一个或多个通道(或更一般地称为间隙)。在微流控器件中使用的常见流体包括全血样本、细菌细胞悬浊液、蛋白质或抗体溶液以及各种缓冲液。微流控器件可用于获得各种感兴趣的测量值,包括分子扩散系数、流体粘度、pH、化学键合系数和酶反应动力学。微流控器件的其他应用包括毛细管电泳、等电聚焦、免疫测定、酶法测定、流式细胞术、经由质谱法分析蛋白质的样本注射、PCR扩增、DNA分析、细胞操纵、细胞分离、细胞图案化以及化学梯度形成。许多这些应用已经用于临床诊断。

[0004] 已知许多用于在亚毫米尺度上操纵流体的技术,其特征主要在于层流和表面力相对于体积力的优势。大多数技术属于连续流动的系统类别,其通常采用笨重的外部管道系统和泵。采用离散液滴的系统反而具有更大的功能灵活性的优点。

[0005] 介质上电润湿(EWOD)是用于通过施加电场来操纵离散的流体的液滴的公知技术。因此,它是针对芯片上实验室技术的微流控的候选技术。对该技术基本原理的介绍可以在以下文献中找到:“Digital microfluidics:is a true lab-on-a-chip possible?”(R.B.Fair, Microfluid Nanofluid (2007) 3:245-281)。

[0006] 图1以横截面示出了传统EWOD器件的一部分。该器件包括:下基板10,其最上层由导电材料形成,导电材料被图案化使得实现多个阵列元件电极12(例如,图1中的12A和12B)。给定阵列元件的电极可以被称为元件电极12。包括极性材料(通常也是水性的和/或离子的)的液体液滴14被约束在下基板10与顶基板16之间的平面中。可以通过间隔物18来实现这两个基板之间的合适间隙或通道,并且非极性填料流体或围绕流体20(例如油,诸如硅油)可以用于占据未被液体液滴14占据的体积。填料流体的作用是降低极性液滴表面处的表面张力并且增加电润湿力,这最终导致能够产生小液滴并且快速移动它们。因此,通常是有益的是,在任何极性流体被引入器件的通道之前,在器件的通道内存在填料流体。由于液体液滴是极性的,而填料流体是非极性的,因此液体液滴和填料流体基本上是不混溶的。

[0007] 设置在下基板10上的绝缘体层22将导电元件电极12A、12B与第一疏水涂层24分

离,液体液滴14以由 θ 表示的接触角26位于第一疏水涂层24上。疏水涂层由疏水材料(通常但不一定是含氟聚合物)形成。第二疏水涂层28在顶基板16上,液体液滴14可以与第二疏水涂层28接触。参考电极30插在顶基板16与第二疏水涂层28之间。

[0008] 接触角 θ 如图1中所示限定,并且由固体液体(γ_{SL})、液体非极性周围流体(γ_{LG})和固体非极性周围流体(γ_{SG})界面之间的表面张力分量的平衡来确定,并且在没有施加电压的情况下满足杨氏定律,等式由下式给出:

$$[0009] \quad \cos \theta = \frac{\gamma_{SG} - \gamma_{SL}}{\gamma_{LG}} \quad (\text{等式 1})$$

[0010] 在操作中,可以将称为EW驱动电压的电压(例如,图1中的 V_T 、 V_0 和 V_{00})从外部施加到不同的电极(例如,分别施加到参考电极30、元件电极12、12A和12B)。所建立的结果电力有效地控制疏水涂层24的疏水性。通过布置将不同的EW驱动电压(例如, V_0 和 V_{00})施加到不同的元件电极(例如,12A和12B),液体液滴14可以在两个基板10和16之间的横向平面中移动。

[0011] 图2是以示意性透视图描绘示例性AM-EWOD器件36的附加细节的图,其可以包含图1中的分层结构。AM-EWOD器件36具有下基板44,其中在下基板44上设置有薄膜电子器件46,并且参考电极(未示出,但与上述参考电极30相当)被并入上基板54中。电极配置可以是相反的,其中将薄膜电子器件并入上基板中,而将参考电极并入下基板中。薄膜电子器件46被布置为驱动阵列元件电极48——例如,与阵列元件电极相关联的薄膜电子器件46可以包括由EWOD控制单元(未示出)控制的一个或多个薄膜晶体管(TFT)。多个阵列元件电极48被布置在电极或元件阵列50中,所述电极或元件阵列50具有X乘Y个阵列元件,其中X和Y可以是任何整数。可以包括任何极性液体且通常可以是水性的液滴52被封装在由间隔物56分开的下基板44和上基板54之间,但是应当理解,可以存在多个液滴52。

[0012] 如上面关于代表性EWOD结构所描述的,由两个基限定限定的EWOD通道或间隙最初填充有非极性填料流体(例如,油)。包括极性材料的液体液滴14/52(即通过EWOD器件的操作而被操纵的液滴)必须从流体的外部“储液器”输入到EWOD通道或间隙中。外部储液器可以例如是移液管,或者可以是并入器件的塑料壳体中的结构。随着输入来自储液器的用于液滴的流体,填料流体被移位并且从EWOD通道中移除。

[0013] 以下描述了EWOD器件的示例配置与操作。US6911132 (Pamula等人,2005年6月28日发布)公开了一种用于在两个维度上控制液滴的位置和移动的二维EWOD阵列。US6565727 (Shenderov,2003年5月20日发布)还公开了用于其他液滴操作(包括分裂和合并液滴,以及将不同材料的液滴混合在一起)的方法。US7163612 (Sterling等人,2007年1月16日发布)描述了可以使用基于TFT的薄膜电子器件来通过使用与AM显示技术中采用的电路布置非常相似的电路布置来控制对EWOD阵列的电压脉冲的寻址。

[0014] 评论“Digital microfluidics: is a true lab-on-a-chip possible?” (R.B.Fair, Microfluid Nanofluid (2007) 3:245-281)指出:在文献中没有详细讨论将流体引入EWOD器件的方法。应该注意,该技术采用疏水性内表面。因此,通常水性流体借助于单独的毛细管作用从外部填充到这种器件中在能量方面是不利的。此外,当施加电压并且器件处于致动状态时,可能仍然如此。由于液固界面处的表面张力较低,非极性流体(例如,油)的毛细管填充可以在能量方面是有利的。

[0015] 存在描述流体输入机制的小型微流控器件的一些示例。美国专利No.5,096,669 (Lauks等人,1992年3月17日公开)示出了这样的器件,该器件包括入口孔和用于样本输入的进入通道,所述进入通道与在致动时将流体泵送到器件周围的气囊耦接。该专利没有描述如何将离散的流体液滴输入到系统中,也没有描述测量或控制这种液滴的输入体积的方法。这种对输入体积的控制(称为“计量”)在避免器件过载过量流体方面是重要的,并且有助于在需要已知体积或体积比的情况下执行的测定精确度。

[0016] US20100282608 (Srinivasan等人;2010年11月11日公开)描述了一种EWOD器件,包括具有流体可以进入的孔的两个部分的上部。该专利没有描述如何可以迫使流体进入器件中,也没有描述测量或控制这种流体的输入体积的方法。相关申请US20100282609 (Pollack等人;2010年11月11日公布)确实描述了用于输入流体的活塞机构,但是也没有描述测量或控制这种流体的输入体积的方法。

[0017] US20100282609描述了使用活塞来迫使流体进入储液器,所述储液器包含在装有油的器件中。US20130161193描述了一种通过使用例如双稳态致动器来将流体驱动到填充有油的器件上的方法。

[0018] GB2542372和W02017/047082描述了一种微流控AM-EWOD器件,其被配置成当器件的室包含部分地填充室的计量体积的填充流体时,优选地在室的部分中保持所述计量体积的填充流体。图3是在计量体积的填充流体已被引入流体室之后,GB 2542372/WO 2017/047082的微流控AM-EWOD器件的示意性平面图。计量体积的填充流体并不完全填充流体室,并且包含填料流体的流体室的部分在图3中以阴影示出。通过流体阻挡物6将填料流体优选地保持在流体室的第一区域5中,并且存在流体室的第二区域7,流体室的第二区域7未填充填料流体并且包含诸如空气之类的排放流体。器件被配置成当例如通过端口9将一定体积的工作流体(或者测定流体)8引入室的包含填料流体的部分时,允许一些填料流体从室的所述部分移位,从而使一定体积的排放流体通过排放口11从室排放。

发明内容

[0019] 本发明的第一方面提供了一种微流控器件,该微流控器件包括:上基板和下基板,所述上基板和所述下基板间隔开,从而在所述上基板与所述下基板之间限定流体室;孔,用于将流体引入流体室;以及流体输入结构,设置在上基板上方并且具有流体井,所述流体井用于从插入所述流体井中的流体施加器接收流体,所述流体井与设置在所述流体输入结构基部中的流体出口连通,所述流体出口与所述孔相邻;其中,所述流体井包括第一部分、第二部分和第三部分,所述第一部分、第二部分和第三部分彼此不同,井的第一部分形成用于填料流体的储液器;井的第二部分被配置成当流体施加器插入流体井时与流体施加器的外表面密封地抵靠接合;并且井的第三部分与所述流体出口连通,并且所述第三部分在所述第三部分与所述第二部分之间的界面处的直径大于所述第二部分在所述第三部分与所述第二部分之间的界面处的直径。微流控器件可以是介质上电润湿(EWOD)微流控器件,其还包括多个元件电极,每个元件电极限定EWOD器件的相应元件。

[0020] 在此方面,当将流体施加器插入流体井中时,在流体施加器的外表面密封抵靠井的第二部分之前,分配工作流体的流体施加器的部分(这通常是施加器的端部)接触井中的填料流体的表面并且进入井中的填料流体。这防止空气被俘获在从施加器分配的工作流体

中,并且因此防止空气被引入微流控器件的流体室。(术语“下方”涉及如例如图5(a)或5(b)中所示而取向的器件。)

[0021] 流体井的第二部分可以与流体井的第一部分相邻。可替代地,流体井的第二部分可以与流体井的第一部分间隔开——例如,如果第一部分具有与第二部分不同的横截面,则第一部分可以与第二部通过一个“过渡”部分隔开,在所述“过渡”部分中横截面从第一部分的横截面逐渐变化到第二部分的横截面,以避免流体井的横截面的突然变化。

[0022] 孔可以限定在上基板与下基板之间。

[0023] 孔可以限定在上基板中。

[0024] 井的第三区域的轴向长度可以使得:当流体施加器插入流体输入结构中以至于流体施加器的外表面与井的第二部分密封地抵靠接合时,流体施加器的端部与上基板和下基板间隔开。

[0025] 流体输入结构可以围绕上基板的外围延伸。

[0026] 器件可以包括多个用于将流体引入流体室的孔;其中,流体输入结构包括多个流体井,每个流体井与相应的孔相关联。

[0027] 本发明的第二方面提供了一种将流体加载到第一方面的微流控器件中的方法,该方法包括:将填料流体加载到所述微流控器件中,使得填料流体至少部分地填充所述流体井的第一部分;将流体施加器插入流体井中,使得流体施加器的外表面与流体井的第二部分密封地抵靠接合;以及从流体施加器分配工作流体。

[0028] 在此方面的方法中,当流体施加器的外表面与井的第二部分密封抵靠接合时(并且当随后从施加器分配工作流体时),流体施加器的从中分配工作流体的部分(这通常是施加器的端部,例如施加器的尖端)在流体井中的填料流体的表面下方。这防止空气被俘获在所分配的工作流体中,并且因此防止空气被引入微流控器件的流体室中。

[0029] 该方法还可以包括:从流体施加器分配预定体积的工作流体。

[0030] 该方法还可以包括:在将工作流体从流体施加器分配到流体井中之后,从流体施加器分配第二流体。

[0031] 所分配的第二流体可以保持与流体施加器连接。

[0032] 第二流体可以是与填料流体和工作流体都不同的流体。第二流体可以是空气。

[0033] 该方法还可以包括:致动微流控器件的至少一个元件电极,以将所分配的工作流体保持在微流控器件的流体室中。

[0034] 该方法还可以包括:在致动所述至少一个元件电极之后,从流体室中抽取第二流体。这可以通过以下操作来完成:从井中移除流体施加器,使得从流体施加器分配的进入微流控器件的任何第二流体在移除施加器时被抽取。例如,如果施加器是移液管,以下面描述的方式通过将移液管柱塞推到第一位置(例如,下面描述的“停止”)分配了工作流体并且通过将移液管柱塞推过“停止”分配了第二流体,那么在柱塞保持在“下”位置的情况下(其中移液管柱塞被推入到最大程度或者至少仍被推入超过“停止”)将移液管从井缩回将会导致第二流体从室缩回。如果需要,此技术可以与下面描述的技术之一结合应用,用于将所分配的工作流体移动到流体室中的“安全”区域和/或保持所分配的工作流体在流体室中的“安全”区域移动,以消除(或者基本上降低)工作流体无意中与第二流体一起被抽取的风险。

[0035] 可替代地,可以在流体施加器缩回之前完成从流体室抽取第二流体。例如,如果施

加器是移液管,以下面描述的方式通过将移液管柱塞推到第一位置(例如下面描述的“停止”)分配了工作流体并且通过将移液管柱塞推过“停止”分配了第二流体,那么将移液管留在原位并且将柱塞返回到停止位置(或允许柱塞返回到停止位置)将导致第二流体从室缩回。在柱塞已经返回/被返回到“停止”位置并且第二流体缩回之后,则可以缩回移液管。如果需要,此技术可以与下面描述的技术之一结合应用,用于将所分配的工作流体移动到流体室中的“安全”区域和/或保持所分配的工作流体在流体室中的“安全”区域移动,以消除(或基本上降低)工作流体无意中与第二流体一起被抽取的风险。

[0036] 该方法还可以包括:在致动至少一个元件电极之后,从流体室抽取一定体积的填料流体。在其中施加器是移液管并且通过将移液管柱塞推过“停止”分配了第二流体的示例中,允许移液管柱塞返回其“完全拉出”位置然后将移液管从井缩回将导致第二流体和一定体积的填料流体均从室缩回。

[0037] 从流体室抽取的填料流体的体积可以等于从流体施加器分配的工作流体的体积。

[0038] 流体施加器可以是移液管,并且从流体施加器分配流体可以包括:将移液管的柱塞推动到第一位置以分配工作流体,并且随后推动柱塞超过第一位置以分配第二流体;并且从流体室抽取第二流体可以包括:在柱塞超过第一位置的情况下,将流体施加器从井中缩回。

[0039] 流体施加器可以是移液管,并且从流体施加器分配流体可以包括:将移液管的柱塞推动到第一位置以分配工作流体,并且随后推动柱塞超过第一位置以分配第二流体;并且从流体室抽取第二流体可以包括:将柱塞返回或允许柱塞返回到第一位置,然后将流体施加器从井缩回。

[0040] 该方法还可以包括:随着第二流体和/或填料流体被抽取而监测流体室中存在工作流体的区域的面积。如果存在有工作流体的区域尺寸应该减小,这表明工作流体已经被无意中抽取,并且可以提供输出来指示这一点。在手动流体加载的情况下,输出被提供至用户并且可以例如是听觉和/或视觉输出,而在自动或机器人流体加载的情况下,输出被提供至控制所述自动或机器人流体加载的控制单元并且可以例如是电信号或光信号。

[0041] 本发明的第三方面提供了一种将流体加载到微流控器件中的方法,所述微流控器件包括:上基板和下基板,所述上基板和所述下基板间隔开,从而在所述上基板与所述下基板之间限定流体室;孔,用于将流体接收到所述流体室中;以及流体输入结构,设置在上基板上方并且具有流体井,所述流体井用于从插入所述流体输入结构中的流体施加器接收流体,所述流体井与设置在所述流体输入结构基部中的流体出口连通,所述流体出口与所述孔相邻,所述方法包括:将填料流体加载到微流控器件中,使得填料流体至少部分地填充所述流体井;将流体施加器插入流体井中,使得在填料流体表面下方的位置处流体施加器的端部的外表面与流体井密封地抵靠接合;以及将工作流体从流体施加器分配到流体井中。

[0042] 该方法还可以包括:从流体施加器分配预定体积的工作流体。

[0043] 本发明的第四方面提供一种有源矩阵介质上电润湿(AM-EWOD)微流控器件,包括:上基板和下基板,所述上基板和所述下基板间隔开,从而在所述上基板与所述下基板之间限定流体室;孔,用于将流体引入到所述流体室中;多个可独立寻址的阵列元件,每个阵列元件限定所述流体室的相应区域;以及控制装置,用于所述寻址阵列元件,所述控制装置被配置成:通过控制所述EWOD阵列元件在感测模式下操作,确定工作流体已被引入到所述流

体室的第一区域中;以及提供输出以指示工作流体存在于所述第一区域中。

[0044] 一旦工作流体处于第一区域中,就可以移除用于分配流体的流体施加器,而没有任何意外地从微流控器件中撤回所分配的工作流体的风险。因此,在手动加载工作流体的情况下,输出可以通知用户移除施加器是安全的,或者在自动或机器人加载流体的情况下,输出信号可以被提供至控制所述自动或机器人加载流体的系统,使得系统可以移除流体施加器。

[0045] 第四方面的器件还可以包括:流体输入结构,设置在所述上基板上方并且具有流体井,所述流体井用于从插入流体井中的流体施加器接收流体,所述流体井与设置在所述流体输入结构基部中的流体出口连通,所述流体出口与所述孔相邻;其中,流体井包括第一部分、第二部分和第三部分,所述井的第一部分形成用于填料流体的储液器;所述井的第二部分被配置成与插入所述流体井中的流体施加器的外表面密封地抵靠接合;并且所述井的第三部分与所述流体出口连通,并且所述第三部分在所述第三部分与所述第二部分之间的界面处的直径大于所述第二部分在所述第三部分与所述第二部分之间的界面处的直径。

[0046] 在第一方面或第四方面的器件中,控制装置可以被配置成:致动所述微流控器件的第一组阵列元件,所述第一组阵列元件对应于所述流体室的第一区域,以使经由所述孔引入的工作流体向所述流体室的第一区域移动。

[0047] 在第一或第四方面的器件中,所述控制装置可以被配置成:在致动所述第一组阵列元件之前,致动所述微流控器件的第二组阵列元件,所述第一组阵列元件限定所述流体室的与所述第一区域不同的第二区域,所述第二区域延伸到所述孔。

[0048] 在第一或第四方面的器件中,所述控制装置可以被配置成:在流体室的第二区域中检测到工作流体时,致动所述第二组阵列元件。

[0049] 在第一或第四方面的器件中,所述控制装置可以被配置成:致动所述第二组阵列元件,使得所述流体室的第二区域与所述流体室的被工作流体占据的区域相匹配。

[0050] 在第一或第四方面的器件中,所述控制装置可以被配置成:以时间相关的方式致动所述第二组阵列元件。

[0051] 在第一或第四方面的器件中,所述控制装置可以被配置成:在确定流体室的被工作流体占据的区域已经达到预定尺寸时,致动所述第一组阵列元件。

[0052] 在第一或第四方面的器件中,所述控制装置可以被配置成:在确定流体室的被工作流体占据的区域的尺寸的变化率在预定阈值以下时,致动所述第一组阵列元件。

[0053] 第四方面的变型提供了一种微流控器件,该微流控器件包括:上基板和下基板,所述上基板和下基板间隔开,从而在所述上基板和所述下基板之间限定流体室;孔,用于将流体引入所述流体室;以及多个可独立寻址的阵列元件,每个阵列元件限定流体室的相应区域。所述器件被配置成:确定工作流体已被引入所述流体室的第一区域;以及向用户提供输出以指示工作流体存在于所述第一区域中。可以在根据第四方面的此变型的器件中提供本文中描述的适合用于第四方面的器件的任何特征。

[0054] 本发明的第五方面提供了一种将流体加载到微流控器件中的方法,该微流控器件包括:上基板和下基板,所述上基板和所述下基板间隔开,从而在所述上基板与所述下基板之间限定流体室;以及孔,用于将流体接收到所述流体室中;所述方法包括:将填料流体加载到所述微流控器件中;将流体施加器的端部设置在所述孔处或所述孔附近;将工作流体

从所述流体施加器分配到与所述孔相邻并且在所述流体室外部的加载区域中；以及迫使工作流体通过所述孔从所述加载区域进入所述流体室中。

[0055] 此方面的方法可以与器件一起使用，其中当最初从流体施加器分配工作流体时，流体可以不完全加载到微流控器件的期望区域中。

[0056] 迫使或驱使工作流体从所述加载区域进入所述流体室可以包括：从流体施加器分配第二流体，从而迫使工作流体从所述加载区域经由所述孔进入所述流体室中。在该实施例中，进一步致动流体施加器以分配气泡（或与所分配的工作流体不同的其他流体），以便将工作流体完全加载到微流控器件的期望区域中。

[0057] 第二流体可以是与工作流体不同的流体。第二流体可以例如是空气，或者可以是填料流体。

[0058] 所述微流控器件可以是有源矩阵介质上电润湿 (AM-EWOD) 微流控器件，包括多个可独立寻址的阵列元件电极，每个阵列元件电极限定相应的阵列元件，并且每个阵列元件限定所述流体室的相应区域；并且所述方法还可以包括：致动所述微流控器件的所述阵列元件中的至少一个，以将所分配的工作流体保持在所述微流控器件的所述流体室中。

[0059] 所述微流控器件可以是有源矩阵介质上电润湿 (AM-EWOD) 微流控器件，包括多个可独立寻址的阵列元件电极，每个阵列元件电极限定相应的阵列元件，并且每个阵列元件限定所述流体室的相应区域；并且其中，迫使工作流体从所述加载区域进入所述流体室中可以可替代地或附加地包括：致动所述微流控器件的至少一个阵列元件，以将所分配的工作流体吸取到所述微流控器件的所述流体室中。

[0060] 该方法可以包括：致动所述微流控器件的第二区域中的至少一个阵列元件，所述第二区域位于所述孔与所述微流控器件的用于工作流体的目标区域之间。所述一个阵列元件或多个阵列元件是否被致动取决于例如正在处理的液滴的提及和/或EWOD器件的配置，特别是单元间隙、电极尺寸和液滴尺寸的相对值

[0061] 所述微流控器件的所述第二区域在其距离所述孔最近的点处的宽度可以小于所述孔的宽度。（在许多情况下，第二区域将延伸到孔，并且可能通过孔并进入端口，在这种情况下，微流控器件的第二区域在孔处的宽度小于孔的宽度。然而，第二个区域不需要延伸到孔。）

[0062] 所述第二区域可以包括：第一部分，具有比所述孔的宽度小的宽度；以及第二部分，具有更大的第二宽度，并且所述第一部分与所述第二部分之间的边界可以位于所述孔与工作流体的流动边缘之间。（应当注意，通过EWOD器件的阵列元件的致动来限定第二区域的第一部分和第二部分，并且第一部分与第二部分之间的边界是概念边界而非物理边界。）

[0063] 该方法可以包括：向EWOD器件的阵列元件施加时变的致动图案，使得随着工作流体的流动边缘从所述孔移开，所述第一部分与所述第二部分之间的边界从所述孔移开。

[0064] 该方法还可以包括：致动对应于流体室的目标区域的目标组阵列元件，以将通过孔引入的工作流体移动到流体室的目标区域。同样，“目标”区域是流体室的期望将工作流体加载到其中的区域。

[0065] 该方法还可以包括：在致动目标组阵列元件之前，致动流体室的第二组阵列元件，所述第二组阵列元件限定所述流体室的不同于目标区域的第二区域，第二区域比目标区域更靠近孔。在此实施例中，致动第二组阵列元件，以辅助将工作流体最初加载到微流控器件

中和/或辅助将工作流体最初移动到工作流体的目标区域。随后,第二组阵列元件被解除致动,并且目标组阵列元件被致动,以辅助完成将工作流体移动到工作流体的目标区域。

[0066] 该方法还可以包括:在流体室的第二区域中检测到工作流体时(例如,响应于在流体室的第二区域中检测到工作流体)或在流体室的第二区域中检测到工作流体之后,致动第二组阵列元件。

[0067] 该方法还可以包括:致动阵列元件,使得流体室的第二区域与流体室的被工作流体占据的区域相匹配。

[0068] 该方法还可以包括:致动所述微流控器件的目标组阵列元件,所述目标组阵列元件对应于所述流体室的目标区域,以使经由所述孔引入的工作流体向所述流体室的目标区域移动。

[0069] 该方法还可以包括:以时间相关的方式致动第二组阵列元件。

[0070] 该方法还可以包括:在确定流体室的被工作流体占据的区域已经达到预定尺寸时(或之后),和/或在确定流体室的被工作流体占据的区域的尺寸的变化率在预定阈值以下时(或之后),致动目标组的阵列元件。

[0071] 该方法还可以包括:确定工作流体已被引入流体室的区域;并且提供输出以指示工作流体存在于所述区域中。例如,该区域可以是流体室的目标区域,期望将工作流体加载到所述目标区域中,在这种情况下,所述输出指示工作流体已经成功地加载到所述流体室的目标区域中。可替代地,该区域可以是流体室的不期望将工作流体加载到其中的区域,在这种情况下,所述输出指示在加载工作流体时发生了错误。在手动流体加载的情况下,输出被提供至用户并且可以例如是听觉和/或视觉输出,而在自动或机器人流体加载的情况下,输出被提供至控制所述自动或机器人流体加载的控制单元并且可以例如是电信号或光信号。

[0072] 可替代地或另外地,该方法还可以包括:确定工作流体已被引入流体室的区域,将该区域与期望区域进行比较,并且基于比较结果来提供输出。例如,如果已经引入工作流体的区域与期望将工作流体引入其中的区域不同,则该方法可以提供输出(警报)。例如,如果被工作流体占据的区域小于期望将工作流体引入其中的区域,这表示引入了不足量的工作流体,而如果被工作流体占据的区域大于期望将工作流体引入其中的区域,这表示引入了过量的工作流体。可替代地,如果被工作流体占据的区域具有与期望将工作流体引入其中的区域相同的面积,但是相对于期望将工作流体引入其中的区域而移位(部分重叠或分开),这表示流体被引入了器件的不正确区域。

[0073] 可替代地或另外地,该方法还可以包括:随着流体施加器被撤回而监测流体室的存在工作流体的区域。如果存在有工作流体的区域尺寸应该减小,这表明工作流体已经被无意中抽取,并且可以提供输出来警告用户/控制单元。然而,如果随着流体施加器的撤回存在工作流体的区域的尺寸没有减小,这表明在没有引起工作流体从流体室缩回的情况下成功地撤回了流体施加器,并且可以替代地或附加地提供确认这一点的输出。

[0074] 在第五方面的方法中,器件还可以包括:流体输入结构,设置在所述上基板上方并且具有流体井,所述流体井用于从插入流体井中的流体施加器接收流体,所述流体井与设置在所述流体输入结构基部中的流体出口连通,所述流体出口与所述孔相邻;其中,流体井包括第一部分、第二部分和第三部分,所述井的第一部分形成用于填料流体的储液器;所述

井的第二部分被配置成与插入所述流体井中的流体施加器的外表面密封地抵靠接合；并且所述井的第三部分与所述流体出口连通，并且所述第三部分在所述第三部分与所述第二部分之间的界面处的直径大于所述第二部分在所述第三部分与所述第二部分之间的界面处的直径；并且该方法可以包括：在从流体施加器分配工作流体之前，将填料流体加载到所述微流控器件中，使得填料流体至少部分地填充所述流体井的第一部分；以及将流体施加器插入流体井中，使得流体施加器的外表面与流体井的第二部分密封地抵靠接合。

[0075] 本发明的第六方面提供了一种从AM-EWOD微流控器件抽取流体的方法，所述微流控器件包括：上基板和下基板，所述上基板和所述下基板间隔开，从而在所述上基板与所述下基板之间限定流体室；多个可独立寻址的阵列元件电极，每个阵列元件电极限定相应的阵列元件，并且每个阵列元件限定所述流体室的相应区域；以及孔，用于将流体接收到所述流体室中；所述方法包括：通过以下步骤从所述微流控器件的第一区域抽取工作流体，所述第一区域与所述孔隔开：致动AM-EWOD器件的一个或多个阵列元件以使工作流体从所述第一区域向与所述孔相邻且在所述流体室外部的卸载区域移动；以及将工作流体经由所述孔从所述卸载区域移除到所述流体室中。

[0076] 第六方面的方法可以包括：在致动所述AM-EWOD器件的所述一个或多个阵列元件之前，将流体施加器设置在所述卸载区域中；其中，从所述卸载区域移除工作流体包括：用所述流体施加器从所述卸载区域移除工作流体。

[0077] 第六方面的方法可以包括：在将所述流体施加器设置在所述卸载区域中之前，致动所述AM-EWOD器件的第一区域的一个或多个阵列元件，以将工作流体保持在所述第一区域中。

[0078] 致动所述AM-EWOD器件的一个或多个阵列元件以使工作流体从所述第一区域向卸载区域移动可以包括：致动所述微流控器件的第二区域中的至少一个阵列元件，所述第二区域位于所述第一区域与所述孔之间。所述一个阵列元件或所述多个阵列元件是否被致动取决于例如正在处理的液滴的体积和/或EWOD器件的配置，特别是单元间隙、电极尺寸和液滴尺寸的相对值。

[0079] 所述微流控器件的第二区域在其距离所述孔最近的点处的宽度可以小于所述孔的宽度。（在许多情况下，第二区域将延伸到孔，并且可能通过孔并进入端口，在这种情况下，微流控器件的第二区域在孔处的宽度小于孔的宽度。然而，第二个区域不需要延伸到孔。）

[0080] 所述第二区域可以包括：第一部分，具有比所述孔的宽度小的宽度；以及第二部分，具有更大的第二宽度，工作流体的前流动边缘位于所述孔与所述第一部分和所述第二部分之间的边界之间。（应当注意，通过EWOD器件的阵列元件的致动来限定第二区域的第一部分和第二部分，并且第一部分与第二部分之间的边界不是物理边界，而是仅由施加到阵列元件的变化的激活图案来限定的边界。）

[0081] 第六方面的方法还可以包括：施加时变的致动图案，使得随着工作流体的流动边缘移向所述孔，所述第一部分与第二部分之间的边界移向所述孔。

[0082] 第五方面或第六方面的方法可以包括：基于所述微流控器件中所感测的流体位置来控制被致动的阵列元件的图案。可替代地，可以使用其他方法，例如，应用预定的时变致动图案。

[0083] 第五方面或第六方面的方法可以包括：控制被致动的阵列元件的图案以将工作流体分成两部分。

[0084] 在任何方面或实施方式中，微流控器件可以是介质上电润湿 (EWODE1, electro-wetting on Dielectric) 器件。

附图说明

[0085] 现在将参照附图通过说明性示例描述本发明的优选实施例，在附图中：

[0086] 图1是描绘传统EWOD器件的截面图。

[0087] 图2是描绘示例性AM-EWOD器件的示意性透视图。

[0088] 图3是WO 2017/047082中描述的微流控器件的俯视示意图。

[0089] 图4是根据本发明的实施例的用于微流控器件的壳体的示意性透视图。

[0090] 图5(a)是具有如图4所示的壳体的微流控器件的局部截面图。

[0091] 图5(b)对应于图5(a)，但是示出了插入的移液管。

[0092] 图6的(a)至(f)是微流控器件的俯视示意图，示出了根据本发明的一个实施例的将流体加载到器件中的方法。

[0093] 图7的(a)至(f)是微流控器件的俯视示意图，示出了根据本发明的另一实施例的将流体加载到器件中的方法。

[0094] 图8是AM-EWOD器件的平面图，示出了流体加载的方法。

[0095] 图9是AM-EWOD器件的平面图，示出了另一种流体加载方法。

[0096] 图10的(a)、(b)和(c)是AM-EWOD器件的平面图，示出了另一种流体加载方法。

[0097] 图11是AM-EWOD器件的平面图，示出了流体抽取的方法。

[0098] 图12的(a)、(b)和(c)是AM-EWOD器件的平面图，示出了另一种流体加载方法。

[0099] 图13示出了可以应用于流体加载或流体抽取的技术。

具体实施方式

[0100] 因此，现在将参照附图描述本发明的实施例，其中，相同的附图标记可以用于始终表示相同的元件。还应当理解的是，附图不一定是按比例绘制的。

[0101] 已经认识到，虽然图3中所示的GB 2542372/WO 2017/047082的微流控器件有助于将工作流体(也被称为“测定流体”或“水性流体”)加载到流体室中，但是在器件的任何后续加热中可能出现两个问题(如在这种器件的某些应用中所要求的)。

[0102] 在图3的器件中可能出现的一个问题是，如果加载到流体室中的流体(填料流体和工作流体)的总体积小于器件的流体室的总体积，则空气(或其他排放流体)的气泡将保持在器件内。只要器件保持在均匀的温度(例如在室温下)，并且器件的单元间隙相对均匀，则该气泡将保持在流体室的区域7中的受控位置，如通过阻挡物6的设计和用于加载填料流体的端口的位置所确定的那样。然而，如果以这样的方式加热器件使得器件内存在热梯度，则该空气泡将倾向于朝向器件的最热部分移动并且可以移动到流体室的与器件的活动区域相对应的区域5中。

[0103] 原则上，可以通过以下方式避免该问题：确保将精确体积的填料流体加载到器件中以在加载工作流体时将所有的排放流体都从器件中排出，或者在工作流体的加载完成

之后用填料流体加满。然而第一种方式在实践中很难实现,因为器件容量和移液量不可避免地存在小的变化。第二种方式对于实验室用途是可接受的,但是对于旨在用于非实验室条件的商业产品而言不一定是理想的方面。

[0104] 在图3的器件中可能出现的第二个问题是,即使将所有所需的流体都加载到器件中,其中利用单一的加载油(或其他填料流体)的步骤并且没有剩余的空气泡,然而在加热器件时,油(或其他填料流体)将会蒸发到大气中。这减小了流体室中的流体体积,并且空气泡重新出现。

[0105] 第一个问题的一个解决方案是在流体加载过程的第一阶段,用填料流体填满流体室,然后在器件充满填料流体时将工作流体加载到流体室中。实现此目的的方法如下所述。然而,由于在加热器件后空气泡可能会重新出现,导致这并没有解决第二个问题,因此这种方法局限于器件不会被非均匀加热的情況。

[0106] 已经发现,完全密封器件以防止填料流体蒸发并不是解决方案,因为如果加热器件,则密封件与填料流体之间的任何气隙将会膨胀,并且这些膨胀的空气泡接着可能会侵入到器件的活动区域上。

[0107] 1. 通过壳体加载工作流体

[0108] 图4示出了用于微流控器件的壳体60,用于辅助将工作流体加载到微流控器件中。壳体旨在用于通常如上所述类型的微流控器件,诸如使用极性工作流体和非极性填料流体的EWOD器件;因此,出于应用的目的,可以认为工作流体和填料流体是不混溶的。

[0109] 壳体包含至少一个流体井62,并且优选地包含多个流体井。图5(a)是具有壳体60的微流控器件的横截面,其穿过壳体的流体井。流体井还用作容纳流体施加器的端口,所述流体施加器用于分配工作流体以加载到微流控器件中。本文中参照其中使用移液管作为流体施加器的实施例来描述本发明,但是可以使用任何合适的流体施加器。本发明可以与例如以下流体施加器一起使用:手动控制的流体施加器,由用户远程控制(例如,以电子方式控制)的流体施加器,需要手动插入流体井中但是流体的分配是自动控制的流体施加器,或者插入流体井中或从流体井中移除以及流体的分配均是自动控制的机器人流体施加器。在自动控制的情况下,这可以根据确定的指令集。合适的流体施加器的示例包括由吉尔森公司(Gilson Inc.)制造的移液管,例如其移液管系列Pipetman™的移液管。合适的流体施加器的其他示例包括但并不局限于移液管和移液管尖端组合(移液管尖端,其可以是一次性的,可以与移液管一起使用以加速处理并且减少交叉污染,并且可有标准化尺寸);一次性滴管移液管,其示例包括来自英国汉普郡阿尔法实验室(Alpha Laboratories)的Pastette®系列;注射器;滴定管;毛细管;自动流体注射器,其示例包括来自美国宾夕法尼亚州德拉蒙德科学公司(Drummond Scientific Company)的Drummond Nanoject II™。

[0110] 此外,可能是有利的是,使用可以分配预定量的工作流体的流体施加器;并且特别有利的是,使用可以加载有精确量的流体的流体施加器,其中期望分配该精确量的流体,使得在分配了预定量的工作流体之后,没有工作流体保持在施加器中。

[0111] 图5(b)对应于图5(a),但示出了移液管的分配端64,所述分配端64插入流体井62中到达“对接位置”,所述“对接位置”适合于从移液管分配流体。在图5(b)的对接位置,端部64的外表面密封抵靠流体井的区域3。(应当注意的是,在实践中,许多商业可用的移液管与一次性移液管尖端组合使用,并且在这种情况下,移液管和一次性移液管尖端的组合被插

入流体井中,并且移液管尖端的端部的外表面将密封抵靠流体井的区域3。因此,所谓将“移液管”插入流体井中应理解为还涵盖了移液管和(例如,一次性的)移液管尖端的组合的插入。与移液管一起使用的合适移液管尖端的示例包括但并不局限于由吉尔森公司(Gilson Inc.)、梅特勒托利多国际公司(Mettler Toledo International Inc)(在Rainin品牌下)、Starlab(英国)有限公司(Starlab(UK),Ltd)、德国艾本德股份公司(Eppendorf AG)、阿尔法实验室有限公司(Alpha Laboratories Limited)(赛多利斯(Sartorius)系列)和/或VWR国际有限责任公司(VWR International,LLC)提供的移液管尖端。移液管尖端的合适尺寸的示例包括但并不局限于尺寸:P2、P10、P20、P30、P100或P200。

[0112] 壳体可以通过任何合适的工艺加以制造,例如,通过塑料注射成型或通过3D打印。然后将微流控器件放置在壳体中且附接到壳体,并且所得的产品有时被称为“盒”。壳体和微流控器件可以以任何合适的方式(例如使用粘合剂)附接在一起。在其内容在此通过引用并入本文的共同未决的欧洲专利申请第18182737.9号中描述的一种制造方法中,最初使用双面胶带将微流控器件的基板附接到壳体。

[0113] 一旦检查到壳体被正确定位,则可以例如通过毛细管填充,将另外的粘合剂引入壳体与微流控器件的基板之间的接头中,以确保壳体与基板之间的不漏流体的密封。

[0114] 图4示出了与微流控器件(例如EWOD器件或AM-EWOD器件)一起使用的壳体60,其中上基板(图1中的基板16)的面积小于下基板(图1中的基板10)的面积,使得上基板没有与下基板完全重叠,从而形成一个或多个孔66,用于将流体加载到微流控器件的流体室中。然而,本发明的此方面并不局限于这种微流控器件,并且还可以应用其中上基板16与下基板10完全重叠并且在上基板16中设置有一个或多个用于加载流体的孔的微流控器件。流体井62与设置在壳体基部中的流体出口68连通,并且流体出口通常与微流控器件中的孔66相邻。

[0115] 在图5(a)中,可以看到流体井/移液管端口包括4个主区域。这些区域沿流体井的轴线依次排列,其中第一区域1距离微流控器件的基板10、16最远,第四区域4距离微流控器件的基板10、16最近(并且通常至少与上基板16接触)。

[0116] 第一区域1或“储液器区域”是井的最宽区域,其内径大于与井一起使用的移液管的外径,并且形成有用于容纳油(或其他填料流体)的储液器,使得当加热微流控器件和壳体时,发生的不可避免的蒸发不会导致在EWOD器件的通道内形成空气泡。第一区域1的高度和直径将由以下因素来确定:诸如多少填料流体需要被容纳在流体井中,以及当移液管被插入流体井中并且移位了某些填料流体时,储液器区域中填料流体的水平将上升到什么程度。

[0117] 第二区域2用作第一区域1(宽)与第三区域3(窄)之间的过渡。

[0118] 第三区域3或“密封区域”是小直径区域(井在第三区域中的横截面直径比在第一区域中的横截面直径小),其用于在将移液管引入流体井(并且合理地稳固向下推)时,与移液管的端部形成密封。第三区域3中壁的锥角优选地与移液管端部的锥度相匹配,以形成在某个高度范围内存在的安全密封,而不是仅仅在一个高度处存在的安全密封(如果角度与移液管的尖端的角度不同,则会出现这种情况)。(可替代地,如果移液管或其他施加器由插入井中时变形的材料制成,则即使第三区域的锥角与移液管/施加器的锥角不匹配,也可以获得安全密封;在这种情况下,第三区域可以具有零锥角,并且因此在其长度上具有基本上

均匀的横截面。)

[0119] 如下面描述的,在将工作流体加载到流体室中的优选方法中,在正在加载工作流体时微流控器件内的填料流体的水平足够高,使得填料流体至少部分地延伸进入第二区域2并且可能进入第一区域1。其原因在于,这将确保当移液管对接到第三区域3中时,移液管在进入第三区域3之前接触填料流体。这防止在随后的流体加载时任何不期望的空气泡被迫进入器件中。

[0120] 原则上,第三区域3可以一直延伸到端口的端部。然而,如果要通过注射成型来制作壳体,则任何孔的最小直径约为1毫米。由于大多数商业移液管尖端的端部具有小于此的较小直径,因此需要存在第四区域4,并且第四区域4的拔模(锥度)必须与第三区域3的拔模(锥度)方向相反。因此,注塑模具的分型线必须位于第三区域3与第四区域4之间。因此,优选的是,第四区域4的上端处的端口直径略大于第三区域3的下端处的端口直径(通常为1毫米),以使与生产过程中对在一起的工具部件的任何未对准相关的风险最小化。该分型线在下EWOD基板10上方高度应尽可能地低,而没有冒在流体加载时移液管可能与下EWOD基板10接触的风险(这将防止流体从移液管流出)以及还有损坏的可能是“活动”EWOD基板的风险。

[0121] 第四区域4可以表示“死体积”,这是因为从施加器分配的某些工作流体将保持在井的第四区域4中且不会被引入流体室中。因此,期望使第四区域4的体积最小化,但要使第四区域4的上端处的端口直径略大于第三区域3的下端处的端口直径,并且使第四区域4的高度足以消除(或降低)施加器在插入井中时可能与下EWOD基板10接触的风险。

[0122] 第三区域3的横截面与移液管(或其他流体施加器)的分配端64的外部横截面互补,以提供围绕移液管的整个圆周延伸的密封。由于大多数移液管(和其他流体施加器)具有圆形外部横截面,因此这意味着通常第三区域将具有圆形横截面。流体井的其他区域的横截面可以自由选择,并且如果需要,可以是非圆形的。此外,虽然图5(a)示出了流体井的所有区域通常彼此同轴,但这不是必需的——例如,如果期望增加储液器区域(第一区域1)的体积,则第一区域可以向左延伸(其中“左”涉及如图所示取向的壳体),而其他区域保持不变。

[0123] 正如所指出的,图5(a)示出了适合与“侧向加载”微流控器件一起使用的壳体,其中用于流体加载的孔66设置在上基板16的侧边缘处。然而,实施例通常也可应用于其中用于流体加载的孔设置在上基板中的“顶部加载”微流控器件,其中对壳体和微流控器件进行适当修改。

[0124] 应当理解的是,图5(a)示出了流体井的一个实施例,但是可以进行变化。作为一个示例,原则上可以省略第二区域2并且使第一区域1的底板平坦。然而,已经发现,当填充流体填充流体首次引入壳体时这倾向于阻止填充流体,因为平坦部分形成了阻挡物,填料流体在阻挡物上艰难地流动,并且为第二区域2提供锥形底板增强了填料流体向区域1中的向上流动。同样地,如果填料流体开始从区域1蒸发,则第二区域2帮助并确保加载到流体井中的所有填料流体可以用来排入微流控器件的通道。

[0125] 在图4的实施例中,当微流控器件被放置在壳体中时,壳体围绕上基板的整个外围延伸。然而,原则上,通常壳体,特别是流体输入端口,不需要围绕整个外围延伸。

[0126] 在图4的实施例中,壳体包含多个流体井。微流控器件通常包含多个用于将流体加载到器件中的孔,并且当微流控器件被放置在壳体中时,某些或所有流体井将与器件的相

应流体加载孔相邻。通常,可以有一个或多个用于加载填料流体的井以及一个或多个用于加载工作流体的井。优选地,用于加载工作流体的每个井具有如图5(a)所示的横截面;用于加载填料流体的井可以具有通常如图5(a)所示的横截面,或者可以具有另一横截面。

[0127] 在如关于图4和图5描述的器件的实施例中,区域3在与区域4的界面处的内径为至少约0.1毫米,至少约0.25毫米,至少约0.5毫米,至少约0.75毫米,至少约1毫米,至少约1.25毫米,至少约1.5毫米,至少约2毫米,至少约3毫米,至少约5毫米。区域3在与区域2的界面处的内径为至少约0.25毫米,至少约0.5毫米,至少约0.75毫米,至少约1毫米,至少约1.25毫米,至少约1.5毫米,至少约2毫米,至少约3毫米,至少约5毫米。区域3的锥角为至少约0度,至少约0.25度,至少约0.5度,至少约0.75度,至少约1度,至少约1.25度,至少约1.5度,至少约1.75度,至少约2度,至少约5度,至少约10度,至少约15度,至少约25度,至少约45度。区域3的长度为至少约0.1毫米,至少约0.25毫米,至少约0.5毫米,至少约0.75毫米,至少约1毫米,至少约1.25毫米,至少约1.5毫米,至少约2毫米,至少约3毫米,至少约5毫米,至少约10毫米。在示例性实施例中,区域3在与区域4的界面处的内径为0.99毫米,区域3在与区域2的界面处的内径为1.12毫米,区域3的内壁的锥角为5.1度,并且区域3的长度为1.48毫米。

[0128] 现在将描述这些移液管端口的使用方法的某些示例。

[0129] 方法1——快速流体输入

[0130] 在第一种使用方法中,移液管(或其他流体施加器)像往常一样加载有工作流体,并且接着被插入相关的流体井中。壳体和微流控器件已经加载有填料流体,使得填料流体的水平位于流体井的第一区域1或第二区域2中,并且器件的流体室被填料流体填满。如上所述,将移液管插入流体井中,使得移液管端部的外表面与流体井的密封区域(第三区域3)密封地抵靠接合。接着将流体从移液管分配到流体井的第四区域4中,并且因此分配到器件的流体室中。随着从中分配流体的移液管(或其他流体施加器)中的孔被浸入填料流体中(其在液体井中填料流体的水平的下方)时,没有无意中将空气引入设备的流体室的风险。

[0131] 因此,可以看出,此方面的流体井具有以下优点:

[0132] • 在最初加载填料流体时,流体井中可以充满油(或其他填料流体);

[0133] • 井形成了填料流体的储备区,并且因此避免了对于占用器件周边宝贵空间的专用储备区的需要;

[0134] • 即使在微流控器件填充有填料流体时,也能成功加载工作液体。

[0135] 在手动移液管的情况下,如上所述,在插入移液管之后分配工作流体的一种方法是接着用户将移液管柱塞从其“完全拉出”的位置缓慢向下推,首先推至普通的“停止”,使得工作流体从移液管的端部流入移液管端口的第四区域4。许多可用的移液管允许分配预定体积的工作流体,从而将移液管柱塞从其“完全向外”位置向下推至“停止”。然后,用户继续将移液管柱塞缓慢向下推动超过“停止”,以便从移液管的端部排出与工作流体不同的流体(例如空气泡),并将从移液管排出的工作流体推离移液管的端部,并通过孔66推入到EWOD器件的在上基板10和下基板10之间的主通道中。如果用户将移液管的柱塞一次连续推至“停止”并且超过“停止”,则随着用户推动移液管柱塞超过移液管中的‘停止’,工作流体在被迫进入器件之前仅暂时存在于部分4中。一旦工作流体被安全地加载到器件中,移液管就可以从器件中缩回,其中柱塞保持在‘下’位置(即在超过“停止”的位置,柱塞被推至该位

置以排出第二流体)。如果空气泡保持与移液管连接,则当移液管从器件缩回时,器件中很少或没有空气残留(尽管在移除移液管之后可能导致空气泡存在于在流体井的第四区域4内)。

[0136] 在该方法的其他实施例中,可以控制器件的电极,以进一步确保当移液管(或其他流体施加器)从井中缩回时,不会无意中抽取加载到器件中的工作流体。这将在下面的第2部分中进一步加以描述。

[0137] 方法2—适合于后续加热的流体输入

[0138] 上面描述方法适合于器件的室温操作,但是在移除移液管(或其他流体施加器)之后可能导致空气泡存在于流体井的第四区域4内。这可能是不想要的,因为在加热器件时,空气泡可能会移动到EWOD室中,特别是如果器件的这个区域比周边更热的话。

[0139] 在替代方法中,用户以与方法1中完全相同的方式进行,区别在于一旦将移液管从井中取出是安全的,用户先允许移液管柱塞缓慢地回到“完全拉出”的位置。如果空气泡保持与移液管的端部连接,则空气泡和一定体积的填料流体(等于刚加载的工作流体的体积)都缩回到移液管中。然后移液管可以安全地从井中缩回,而没有任何在器件内留下空气泡的风险。该方法具有保持填料流体在器件内的原始水平的附加特征(在方法1中,对于每个加载的工作流体,水平将会上升)。

[0140] 在该方法的其他实施例中,可以控制器件的阵列元件,以进一步确保当移液管缩回时不会无意中抽取加载到器件中的工作流体。这将在下面的第2部分中进一步加以描述。

[0141] 方法3—流体抽取

[0142] 本申请中描述的移液管端口是双向的:它们可以用于抽取液体以及注射流体。为了从器件中抽取工作流体,优选地,工作流体应尽可能靠近相关的移液管端口放置,并且施加“收缩保持”电极图案,例如,如EP 3311919中描述的。

[0143] 一旦施加了这种自适应保持图案,用户应该拿起移液管,将柱塞向下推至期望的抽取体积,将移液管插入相关的移液管端口,并且慢慢地允许柱塞返回。假定移液管的吸液量足够高,就会成功地抽取期望的液滴。(被移除的“工作流体”不一定与加载到流体室中的“工作流体”相同,例如,如果正在执行测定的话。在这种情况下,为了避免污染正被抽取的流体,用于该流体移除的移液管优选地是不同的移液管,或者具有附接的新的一次性移液管尖端,而不是用于流体加载到器件中的那个。)

[0144] 虽然已经参照用户对移液管的直接手动控制描述了方法1、方法2和方法3,但是这些方法可以替代地通过远程控制、自动控制或机器人控制来实现。

[0145] 2. 阵列元件控制以辅助加载工作流体

[0146] 本发明的此方面的基本概念是控制EWOD微流控器件的阵列元件,以将加载到EWOD器件的流体通道中的流体引导到“安全”的位置,并且向用户提供已经完成此操作的反馈。结果,当移液管尖端从器件缩回时,所有加载的工作流体都保持在器件上(尽管可能会损耗填料流体/油)。

[0147] 此方面的阵列元件控制可以与上面部分1中描述的流体加载方法结合应用,但并不局限于此,并且可以与任何流体加载方法一起应用。这在以下情况下最常用:器件单元间隙在某个临界值以下(250微米和500微米之间)最常用,并且当器件已经装满填料流体时,用户正尝试引入工作流体。

[0148] 方法A——流体加载

[0149] 图6中示出了用于辅助加载工作流体的阵列元件控制的最简单的示例,其示出了EWOD器件的俯视图,该EWOD器件的下基板比上基板范围更大,因此沿顶部基板的一侧提供了加载孔。期望将工作流体加载到微流控器件的第一区域(或目标区域)中,例如图6的(d)中所示的区域70。

[0150] 在此方面,微流控器件具有多个可独立寻址的阵列元件(例如,AM-EWOD微流控器件),其中每个阵列元件对应于流体室的相应区域。如参照图1所描述的,微流控器件的阵列元件可以由相应的阵列元件电极12A、12B限定。阵列元件由EWOD控制装置来控制,该控制装置被配置成确定已经将工作流体引入流体室的区域70,并且提供输出信号以指示工作流体存在于目标区域70中。目标区域70对应于第一组一个或多个阵列元件。在手动加载流体的情况下,输出信号可以是用于警告用户工作流体存在于区域70中的听觉或视觉信号,并且在自动或机器人加载流体的情况下,可以将输出信号提供至控制所述自动或机器人加载流体的系统。

[0151] 在图6的方法中,最初(图6的(a))通过EWOD控制装置来致动对应于微流控器件的第二区域72的第二组一个或多个阵列元件。第二区域72不同于第一(目标)区域70,但是第一区域与第二区域之间可能存在某些重叠;因此,第一组一个或多个阵列元件不同于第二组一个或多个阵列元件,但是不排除第一组和第二组有共同的至少一个阵列元件。

[0152] 在该实施例中,假设提供可控阵列元件一直到流体加载孔66。因此,第二区域72延伸到孔66或非常靠近孔66。

[0153] 在图6的(b)中,移液管或其他流体施加器的端部与流体加载孔66相邻放置。

[0154] 然后,从移液管或其他流体施加器分配流体。例如,这可以如上面参照用于流体加载的“方法1”或“方法2”所述的来执行,或者可以以任何其他合适的方式进行。如图6的(c)中所示,由于第二区域72的阵列元件被致动,因此所分配的流体干净地加载到微流控器件的第二区域72中。

[0155] 然后,EWOD控制装置停止致动限定微流控器件的第二区域72的第二组阵列元件,并且致动限定微流控器件的第一(目标)区域70的第一组阵列元件。因此,如图6的(d)所示,在步骤(c)中加载到器件中的流体移动到第一区域70中。

[0156] 一旦流体移动到第一区域70中,可以将移液管缩回,而没有任何从微流控器件中意外撤回所分配的流体的风险。图6的(e)示出了移除移液管后的器件。

[0157] 如图6的(f)所示,然后EWOD控制装置停止致动限定微流控器件的第一(目标)区域70的第一组阵列元件,并且流体保持在第一区域中。然后,可以控制阵列元件以对引入第一区域的流体执行任何期望的液滴操作。

[0158] 正如所指出的,在步骤(d)结束时,优选地向用户提供反馈,以使用户知道流体已经移动到目标区域70中并且缩回移液管尖端是安全的。该反馈例可以例如是听觉信号的形式,或来自软件图形用户界面(GUI)的视觉提示(或两者)。要注意的是,如在上面第1节中公开的两种可能的流体加载方法中一样,缩回移液管尖端时有两种选择:可以通过柱塞仍然向下(在这种情况下,填料流体在器件内的水平由于工作流体的加载而增长)的方式缩回或者柱塞可以缓慢地返回到其自然的静止位置,以便吸取出与刚加载的工作流体相匹配的体积的填料流体(在这种情况下,填料流体的水平保持恒定)。这两种方法适用于本部分中的

所有实施例。

[0159] 上面这个最简单的情况有很多变型。首先,存在所施加的阵列元件致动图案的变型,并且将在下面描述这些。其次,这些不同致动图案中的每一个可应用于不同的器件结构,包括:

[0160] a) 如上的简单的双基板器件,没有壳体,其中提供可控制的EWOD阵列元件一直到注入点(如图6所示);

[0161] b) 如上,但是其中在移液管注入点与最近的可控EWOD阵列元件之间存在物理间隙(如参照图7所描述的);

[0162] c) 如上面第1部分中描述的具有壳体的器件,其中通过移液管强制注入流体,该移液管与壳体之间流体密封。

[0163] 如图7中所示,每种致动图案对这3种不同器件类型的适用性有时取决于器件单元间隙,并且(在许多情况下)将取决于使用将移液管“推动穿过“停止””的方法,以使用临时气泡来推动流体远离移液管的端部,并且推到EWOD器件的一个或多个元件电极上。图7的方法的一些步骤类似于图6的方法的相应步骤,并且将仅描述不同之处。

[0164] 在图7的方法中,假设EWOD器件的可控阵列元件未被提供直到流体加载孔66。因此,在第一区域70和孔66之间存在有间隙。因此,如图7的(c)中所示,当从移液管分配流体时,流体可能不会完全加载到第一区域70中。

[0165] 因此,如图7的(d)所示,进一步致动移液管(或其他流体施加器)以分配空气(或与分配的工作流体不同的其他流体)的气泡,以便将工作流体完全加载到第二区域72中。如果空气泡保持与移液管的端部连接,一旦将工作流体加载到第二区域72中,就可以致动移液管以将空气泡从器件的流体室撤回到移液管中,其中由于阵列元件的致动而将工作流体保持在器件中。一旦完成该操作,移液管就可以缩回,如图7的(e)所示。然后,EWOD控制装置停止致动限定微流控器件的第二区域72的第二组阵列元件(图7的(f)),并且致动限定微流控器件的第一(目标)区域70的第一组阵列元件,将流体移动到第一区域70(未示出)。

[0166] 在该方法的修改中,目标区域可以足够靠近孔66,使得一旦工作流体已经加载到微流控器件中,如图7的(d)所示,就可以通过致动限定微流控器件的目标区域70的阵列元件组而直接将工作流体移动到目标区域。这对应于图7的(d),区别在于工作流体被加载到目标区域70中。然后,可以缩回移液管,然后EWOD控制装置停止致动限定目标区域的阵列元件。

[0167] 在图7的方法中,在步骤(d)结束时再次优选地向用户提供反馈,以使用户知道流体已经移动到目标区域70中并且缩回移液管是安全的。

[0168] 此方面并不局限于图6或图7的特定致动图案,并且许多变型都是可能的。例如,这些方法的描述假设其中致动EWOD元件的第二区域72的形状是矩形的,并且随着朝向第一(目标)区域70吸取流体而保持恒定。然而,在其他实施例中,其中致动EWOD元件的第二区域72的形状不需要是矩形的,和/或不需要随着朝向第一(目标)区域70吸取流体而保持恒定。

[0169] 方法B——流体加载

[0170] 在该方法中,最初没有致动阵列元件,但是一旦例如以参照上述方法A描述的任何方式检测到工作流体被引入器件的流体室,就致动阵列元件。这对应于图6或图7,但是不致动第二组阵列元件,直到检测到工作流体已经进入流体室为止。

[0171] 在相关的变型中,最初不致动阵列元件,并且一旦感测到工作流体被引入器件的流体室就再次致动阵列元件。然而,在此变型中,被致动的阵列元件组是时间相关的,使得第二区域72随时间变化以匹配引入流体室的流体的当前体积并且将流体成形为规定的形状(例如圆形或矩形)。当流体尺寸停止增大时,如在以上示例中一样,EWOD控制装置则停止致动限定微流控器件的第二区域72的第二组阵列元件,并且致动限定微流控器件的第一(目标)区域70的第一组阵列元件,以将流体从孔66移开到第一(目标)区域70,然后给出用户缩回移液管的提示。如果要加载的体积是未知的或者特别小,则此变型会特别有用。

[0172] 如下面进一步描述的,被致动以限定时间相关的第二区域72的阵列元件组可以基于所感测的已经进入流体室的工作流体的体积,以提供对阵列元件致动的自适应控制。可替代地,被致动以限定时间相关的第二区域72的阵列元件组可以根据预设的图案而被致动,预该期预设的图案对应于流体进入流体室的速率。

[0173] 方法C——流体加载

[0174] 在该方法中,阵列元件致动图案根本没有变化。致动固定组的一个或多个阵列元件,以将器件的致动区域限定在距EWOD流体通道的边缘的“安全”距离处(“安全”意味着如果流体到达致动区域,就可以在不从EWOD通道中取出任何工作流体的情况下缩回移液管(或其他流体施加器)。当确定流体已经到达器件的致动区域时,控制装置,例如上面提到的EWOD控制单元向用户给出或使得向用户给出听觉或视觉提示来缩回移液管。在这种情况下,总是需要对移液管使用“推动通过“停止””的方法,以提供空气泡来将分配的流体从孔66推动到致动的阵列元件。

[0175] 此第二变型对应于图7的方法,区别在于连续致动固定组的一个或多个阵列元件,直到移液管已经缩回之后,使得区域72与区域70相同。

[0176] 方法D——流体加载

[0177] 该方法是第二种方法和第三种方法的组合,其中最初没有致动阵列元件,但是一旦流体已经到达EWOD通道的“安全区”(例如,已经达到目标区域70),就致动时间相关的阵列元件组。此变型可以用于其中EWOD通道的“非安全”区域内根本没有电极的情况,并且在此区域中存在电极的其他情况下可能是有利的。被致动的阵列元件组可以基于所感测的工作流体体积以提供对阵列元件致动的自适应控制,或者可以根据预设图案来被致动。

[0178] 方法1至方法4的上述描述涉及EWOD器件的流体通道内‘安全’的工作流体或到‘安全’区域和‘非安全’区域的工作流体。如本文使用的,“非安全区域”指的是围绕注入点(例如,流体孔66)的区域,其中,如果在移液管抽取时碰巧工作流体的液滴存在于此,则工作流体也会(取决于用户在此抽取过程中的力)有从流体通道中被抽取的风险,即使致动EWOD阵列元件以保持工作流体,因为电机产生的电润湿力相对较弱。“非安全”区域的范围将取决于许多因素,诸如EWOD电压、EWOD电介质的厚度、移液管抽取速度、工作流体粘度、单元间隙以及抽取时移液管端部与液滴的接近度,仅举几例。其范围可达数毫米。相反,“安全区域”指的是离流体孔66足够远的区域,以至于如果在移液管抽取时碰巧工作流体的液滴存在,该液滴没有从流体通道中被抽取的风险或者具有最小的该风险。

[0179] “非安全”区域的尺寸和/或位置可以由器件制造商/供应商基于微流控器件的诸如单元间隙和流体孔66的尺寸之类的特征来确定。可替代地,由于非安全区域的尺寸还可以取决于所加载的特定流体的特征以及器件的特征,因此可以针对特定的流体加载过程来

确定“非安全”区域的尺寸和/或位置。在针对特定的流体加载过程来确定“非安全”区域的尺寸和/或位置的情况下,这可以由用户手动完成,或者可以由控制单元(诸如控制阵列元件致动的EWOD控制单元)完成。

[0180] 定义“非安全”区域的尺寸和/或位置可以如定义每个注入点周围的保守的非安全区域一样简单。一旦判定非安全区域已经被加载的流体成功地横越,并且非安全区域腾空(可能腾空了一定的时间),就可以给出可以缩回移液管的信号。

[0181] 可以影响使用哪个阵列元件致动图案的一个因素是微流控器件的结构,如下表所列。

[0182] 注意,在所有情况下,在微流控器件的临界单元间隙之上,所有的方法A至方法D应都是可以的。此表专注于一感兴趣的情况,即具有较低单元间隙的器件,其中流体加载更具挑战性。在移液管(或其他流体施加器)的端部与施加的电极之间存在物理间隙的情况下,将需要空气泡来将流体与移液管分离。

方法	无壳体,孔与阵列元件相邻 (a) *	无壳体,孔与阵列元件分开 (b) *	壳体能够迫使流体加载 (c)
A	是	否	是(气泡)
B	否	否	是(气泡)
C	否	否	是(气泡)
D	否	否	是(气泡)

[0184] 在此表中,“是(气泡)”指示可以应用方法,但是针对具有低单元间隙的器件,可能需要分配气泡以迫使所分配的流体进入器件的流体室。

[0185] *注意,成功将流体加载到没有塑料壳体的器件((a)和(b))中将高度取决于器件的单元间隙,并且将存在临界单元间隙,在该临界的单元间隙以下在没有可以围绕流体施加器而密封的壳体的情况下进行流体加载将是不可能的。对于电极不与移液管相邻的情况(b),预计该临界单元间隙将更高。确切的单元间隙将取决于特定的填料流体和工作流体。

[0186] 在移液管已经缩回之后,液滴随后可以重新进入器件的“非安全”区域,因为在没有移液管的情况下它不再是非安全的。允许这样做可能是有利的,因为其允许更好地使用EWOD通道区域以进行随后的液滴操作,并且因此,可以利用上述阵列元件致动图案中的任何一个使得一旦移液管已经缩回就允许液滴返回到“非安全”区域。例如,在手动操作的情况下,一旦移液管已经缩回,用户就可以给出某些信号(例如,键击或鼠标点击)以向控制器指示这一点,并且然后可以使EWOD控制单元能够致动阵列元件以将液滴吸取到先前的“非安全”区域。类似地,在完全机器人的实施方式中,控制移液管的物理位置的控制单元或监测移液管位置的传感器可以提供对移液管已经缩回加以指示的信号。

[0187] 方法E——加载流体

[0188] 该方法表示关于图6的(a)至(f)描述的方法A的替代实施方式。在该实施例中,以这样的方式激活限定第二区域72的阵列元件,使得第二区域72的宽度小于工作流体被引入流体室所通过的孔66的宽度,从而在工作流体与孔的边缘之间保持用于使填料流体流动的间隙。

[0189] 该实施例在图8中示出,图8是AM-EWOD器件的局部平面图。该图示出了“侧向加载”实施例,其中如图5(a)所示,AM-EWOD器件的上基板小于下基板。图8中的线54a和44a分别表示上基板54的边缘和下基板44的边缘。将上基板与下基板隔开的间隔物56成形为限定一个或多个端口(图8中仅示出一个端口),通过该端口可以经由孔66将流体加载到AM-EWOD器件中。如果需要,可以在EWOD器件上设置有如上面描述的壳体60。

[0190] 在将流体施加器引入与流体加载孔66相邻的位置之前,限定窄第二区域72的阵列元件与限定第一(目标)区域70的阵列元件一起由EWOD控制装置来激活。然后,可以将流体施加器引入端口并且开始分配流体。图8示出了分配流体之后的器件,其中阴影区域对应于器件的被引入的工作流体占据的部分。

[0191] 随着从流体施加器分配流体,工作流体优先沿着限定第二区域72的所激活的阵列元件朝向第一(目标)区域70行进。根据该实施例,微流控器件的第二区域72在其距离孔最近的点处的宽度小于孔的宽度。在图8中,工作流体的区域延伸到孔并且穿过孔,使得第二区域72的距离孔最近的点位于孔处,但是在其他实施例中,第二区域可以不延伸到孔。工作流体的区域的宽度较小导致在工作流体与孔的每个边缘之间设置有间隙74,并且因此可以防止工作流体与加载孔66的边缘或者器件的其他边缘区域(诸如限定端口的间隔物的边缘)直接接触,使得工作流体被引导到第一(目标)区域70。也就是说,第二区域72的宽度 w 小于孔66的宽度,使得第二区域72的至少一个边缘,并且优选地第二区域72的每个边缘,通过间隙74与孔的相应边缘分离。随着工作流体进入室,填料流体可能会移位。最初,填料流体可以经由孔66通过间隙74向端口中移动,因此填料流体基本上充当阻挡物以防止工作流体与孔66的边缘接触。

[0192] 一旦引入的工作流体已经移动到第二区域72中,EWOD控制装置就停止致动限定微流控器件的第二区域72的第二组阵列元件,并且致动限定微流控器件的第一(目标)区域70的第一组阵列元件。因此,如参考图6的(d)描述的,加载到器件中的流体然后移动到第一区域70中。

[0193] 图8中的线70a表示第一区域70与第二区域72之间的边界。应当注意的是,第一区域和第二区域是由EWOD器件的阵列元件的致动来限定的,并且第一区域与第二区域之间的边界不是器件的特征,并且可以被认为是概念边界而非物理边界。限定第一区域和第二区域纯粹是由于器件的各个阵列元件的激活。

[0194] 有利地并且优选地,间隙74很小并且可以(通过选择致动图案)控制为每个间隙74具有一个或两个阵列元件的宽度。(在当前的器件中,阵列元件通常可以具有200微米或更大的宽度(尽管100微米或50微米的阵列元件也是可能的),因此间隙74原则上可以具有小至200微米或甚至更小的宽度。间隙的典型宽度约为400微米,但根据各个阵列元件的尺寸,间隙可以在约100微米至约2毫米之间。原则上,工作流体与孔的一个边缘之间的间隙不必与工作流体与孔的另一边缘之间的间隙相同。此外,原则上,可以仅在工作流体与孔的一个边缘之间存在间隙,而在工作流体与孔的另一边缘之间没有间隙。孔66的典型宽度为1至2毫米。)

[0195] 这对于降低偶然注入空气泡的风险是优选的,并且工作如下:通过保持第二区域的宽度相对较宽(同时仍然提供间隙74),使传递通过移液管(或其他施加器)的背压最大化(相当于允许通过间隙的油的“回洗”,但是该“回洗”被最小化)。因此,进入端口的任何空气

泡都倾向于保持在端口/流体施加器的区域中并且在压力释放时被撤回到流体施加器中（而不是从流体施加器注射出去并且到达阵列上或通过油的“回洗”而被困在加载孔66的边缘）。相当于，保持第二区域的宽度相对较宽（同时提供间隙74）有利于确保工作流体容易转移到室中，避免与间隔物56接触。

[0196] 图9示出了另一实施例。这通常对应于图8的实施例，区别在于在图9的实施例中，第二区域72不具有恒定的宽度。阴影区域同样对应于器件的被引入的工作流体占据的部分。第二区域的宽度 w 通常小于目标区域70的宽度，并且因此，图9中的第二区域72包括：宽度为 w 的“引入区域”72a（其小于孔66的宽度以提供间隙74）；以及“过渡区域”72b，在“过渡区域”72b中第二区域的宽度从 w 增加到大致等于目标区域70的宽度的宽度。（在图9中，“过渡区域”72被示出为具有宽度等于目标区域的宽度的部分72c，但是过渡区域不需要包括这样的区域。）

[0197] 在该实施例中，由于上述原因，在第二区域中保持窄填料流体间隙方面，EW图案的三角形形状是有利的特征。沿着间隔物的边缘控制填料流体间隙74的一个益处是：其减轻了工作流体与间隔物的接触，从而降低了污染工作流体或污染间隔物的风险。如下面将讨论的，控制端口中的填料流体间隙的另一个优点是：在需要使用第二流体（可以是填料流体或空气）来从流体施加器推动工作流体的情况下，使空气气泡被困在室中的风险最小化。

[0198] 根据上述方法的改进，有源矩阵EWOD器件的集成电容传感器可以用于实现反馈，从而以“闭环”形式操作器件。因此，随着工作流体前进通过窄第二区域时，可以随时间结合工作流体的位置来修改所施加的致动图案，所述工作流体的位置是通过电容传感器电路来确定的。

[0199] 特别地，如图10的(a)至(c)所示，随着工作流体的前缘前进，致动图案的宽度可以在其后变窄。在这些图中，阴影区域同样对应于器件的被引入的工作流体占据的部分。最初，如图10的(a)所示，工作流体的边缘76靠近孔66，并且引入区域72a的长度小，使得过渡区域72b的起点也接近孔66。如图10的(b)和(c)所示，当EWOD控制装置检测到流体边缘76已经前进时，EWOD控制装置控制EWOD元件被致动的区域，使得引入区域72a的长度增加——使得孔与过渡区域72b的起点之间的距离也增加。这具有减小流体边缘后面EWOD器件的致动区域的宽度的效果。这是有利的，因为在工作流体液滴的前进边缘后面的致动图案变窄可以避免电润湿前进的液滴边缘的“侧面”，并且因此集中或聚集工作流体向前向室中移动。

[0200] 这里描述的“闭环”操作（其使用来自电容传感器的反馈来确定前进的工作流体液滴的位置和形状）的优点在于，该方法更加容忍用户使用流体施加器来手动引入工作流体的速度的变化，导致更理想地将工作流体引入室，包括以下方面：更可靠的流体输入、避免流体接触间隔物、避免空气泡注入；所有这些都与用户的速度或技术无关。当使用智能流体施加器时，相同的传感器反馈提供了对输送到器件的工作流体的速率和体积的改进控制。

[0201] 在将工作流体加载到室中的过程中，可以向用户提供状态信息/通知。最初，用户可以基于来自电容传感器的反馈来接收指示成功开始加载过程的通知，从而确认已经使工作流体与第二区域72最初接触。此后，例如随着加载过程的进行来定期提供通知，以确保工作流体的引入速率是适当速率，从而减轻工作流体与表示第二区域72和第一（目标）区域70的被激活的阵列元件的偏离。在使用手动操作的流体施加器的情况下，通知可以是声音信号、来自软件GUI的视觉提示或两者的形式，这可以提示用户在适当的时候更快或更慢地施

加工作流体。当已经将足够的工作流体引入室时,可以提供另外的通知以指示用户可以安全地停止加载工作流体并且撤回流体施加器。

[0202] 如果使用自动流体施加器,则可以使用传感器反馈来控制流体分配的速率和分配的流体的体积。

[0203] 原则上,图10的(a)至(c)的实施例可以在不感测流体边缘的位置的情况下实现,例如通过的EWOD控制装置以预编程的方式施加随时间变化的EWOD元件致动图案。

[0204] 由于与方法A相比第二区域72具有更窄的宽度轮廓(并且因此占据更小的体积),因此对限定第二区域72的阵列元件的激活状态的选择性切换可以更快速地执行,以缓解在用户从加载孔66移除流体施加器时工作流体的意外撤回。

[0205] 尽管图9示出了第二区域72延伸穿过孔并且进入端口,但是在其他实施例中,第二区域72的长度轮廓可以朝向第一区域70缩短,从而将工作流体从加载孔66移开。

[0206] 方法F——加载流体

[0207] 在上面描述的“方法E”的修改中,在第二区域72中执行液滴分离操作,以将引入的工作流体分成两个不连续区域。在该实施例中,随着工作流体被加载到端口中,仅一部分工作流体被传输到室中,而其余部分保持在端口中。第二区域72的激活图案通常被配置成将工作流体带入室中,从而以上述方式避免与间隔物接触;但是然后进行随后的液滴分离操作,其中所引入的样品的限定体积部分与所引入的工作流体的本体分离,如图13所示。在该图中,阴影区域同样对应于器件的被引入的工作流体占据的部分。工作流体的一部分8A保持与流体端口连接,并且可以通过流体施加器从流体室移除。通过适当致动EWOD元件电极,可以进一步操纵工作流体的部分8B,例如向目标区域70移动。

[0208] 该实施例的优点可以包括以下中的一个或多个:

[0209] (1) 产生小体积工作流体的储液器,其可以小于可以由流体施加器分配的工作流体的最小体积。通常,由流体施加器处理的体积至少为2微升或更多。然而,对于许多EWOD应用,通常优选的是对体积明显小于2微升的流体进行微流控操纵,通常为纳升级。这种施加如此小体积的工作流体的能力的益处是:最小化对昂贵或珍贵的样品/试剂的使用;使用最小体积的工作流体还具有的益处是:有效使用电润湿阵列上的流体处理区域。

[0210] (2) 基于电容传感器反馈来产生精确体积工作流体的储液器。该实施例能够将所产生的储液器的体积控制到几个百分点的精度,通常比移液管分配的体积更加精确。随着用户从流体施加器引入工作流体,传感器反馈可用于控制工作流体区域的尺寸,并且因此控制转移到第一区域70的工作流体的体积。用户引入器件的任何过量的工作流体可以保留在端口附近。可以向用户提供指导以使用流体施加器抽取任何过量的工作流体,以更有效地使用电润湿阵列上的流体处理区域。如果使用自动流体施加器,来自传感器的反馈可以确保首先仅分配所需体积的工作流体,从而缓解对于随后撤回多余的工作流体的需要。

[0211] 方法G——流体抽取

[0212] 上面已经参照将工作流体加载到AM-EWOD器件中描述了本公开的实施例。本公开还可以提供了从诸如AM-EWOD器件之类的EWOD器件抽取工作流体的方法。

[0213] 例如,在EWOD或AM-EWOD器件中运行反应协议之后,器件的第一区域80将包含所得的工作流体,并且可以期望在区域80中从EWOD器件抽取某些或所有的工作流体用于分析。使用窄第二区域的另一个益处是,在抽取这种工作流体的过程期间,在沿着窄第二区域82

朝向孔66引导工作流体之前,工作流体首先被引导到第一(目标)区域80。

[0214] 在一些实施例中,例如当系统已经发出以下反馈时,可以将流体施加器引入与孔66相邻的端口中:工作流体已经被输送到孔66附近的第二区域82的端部。在将流体施加器插入加载孔66中时,由于在端口中引入和密封流体施加器,因此工作流体最初可能略微地移位。通过传感器检测工作流体的这种移位,并且可以向用户提供反馈以指示流体施加器被正确地放置以开始抽取工作流体。因此,用户可以开始撤回工作流体,而很少或没有填料流体转移到流体施加器,从而减少在处理的工作流体经受其他过程(例如质谱法或下一代测序)之前可能需要的任何下游清理要求。

[0215] 从阵列中抽取工作流体的方法可以遵循与上面描述的流体加载方法类似的过程,但是以相反的顺序进行操作。

[0216] 本质上,EWOD控制装置致动第二区域82中的元件,该第二区域82完全或部分地在器件的第一区域80与孔66之间延伸,以将工作流体吸向孔,其中第一区域80包含期望抽取的工作流体,期望经由孔66抽取工作流体。该过程可以例如通过EWOD控制系统施加预定的致动图案来手动执行,或者通过EWOD控制系统基于感测的器件内工作流体的位置施加致动图案来执行。在电容传感器反馈的控制下执行工作流体抽取以确保将适当的激活图案施加到电润湿阵列的益处包括以下中的一个或多个:能够实现所有工作流体的抽取;容忍使用流体施加器的流体抽取速率的变化;以及能够确保最小体积的填料流体与工作流体一起被抽取。

[0217] 下面参照图11和图12描述从EWOD器件抽取样品的改进方法的有益优点。在这些图中,阴影区域对应于器件的被工作流体占据的部分,期望至少部分地抽取所述工作流体。如在上述加载方法中那样,工作流体区域在其距离孔最近的点处的宽度小于孔的宽度。在图11中,工作流体的区域延伸到孔并且穿过孔,使得第二区域82的距离孔最近的点位于孔处,但是在其他实施例中,第二区域可以不延伸到孔。工作流体区域的宽度较小导致在工作流体与孔的边缘之间设置有间隙84。有利地并且优选地,间隙84很小并且可以(通过选择致动图案)控制为例如每个间隙84具有一个或两个阵列元件的宽度。

[0218] 正如上面指出的,该过程的有益方面是通过以下来实现的:对电润湿阵列的区域进行所限定的激活,以相对于将工作流体撤回所通过的端口来精确地定位工作流体。通常,相比上面描述的加载过程,第一区域80(即流体室的包含待抽取的工作流体的部分——这也可以被称为“储液器”)在流体加载过程中可以比第一区域70距离器件的流体室边缘处的间隔物56更远。而且,相比将工作流体加载到器件上期间施加的激活图案,在流体抽取中使用的第二区域82的宽度轮廓通常可以比流体加载中使用的第二区域72更窄。

[0219] 从储液器80到间隔物的距离增加的一个原因是:最初将流体施加器的端部插入端口可以通过填料流体传递机械力,这可能导致储液器中的工作流体瞬时变为略微地移位或摆动。特别期望确保任何这种摆动不会使储液器80中的工作流体与间隔物接触。因此,在流体加载过程中将工作流体定位在比第一区域70更加远离间隔物的第一区域/储液器80中,可以减轻这种情况发生。可选地,并且有利地,可以在将移液管机械地插入端口之前在储液器的区域中施加致动图案,其旨在通过钉扎(通过EW致动)储液器/第一区域80中工作流体来最小化机械插入上的摆动。

[0220] 当从室中撤回工作流体时使用较窄的第二区域82是为了便于从端口区域出来的

填料流体移回到室中,其中存在于端口区域中的填料流体被正在被抽取的工作流体替代。在一些情况下,优选地,间隔物的边缘与第二区域82之间的间隙84比流体加载中的间隙74宽,以提供足够的区域使填料流体被接近端口的工作流体移位,使得填料流体不会干扰工作流体液滴的完整性(尽管在其他情况下,间隙84可以具有与流体加载中的间隙74相同的宽度,例如每个间隙84为一个或两个阵列元件宽度)。

[0221] 因此,当已经插入端口的流体施加器开始抽取工作流体时,任何填料流体与工作流体被共同抽取的趋势降低。结果是较小体积的填料流体与工作流体一起被抽取。这具有许多益处,特别是其可以最小化填料流体可能对工作流体可以进行的后续处理造成的负面影响。可行的是,通过减少抽取的填料流体的体积,可能不需要随后的清除步骤以从抽取的工作流体中移除过量的填料流体。

[0222] 因此,如上面描述的,用于检测流体位置的电容传感器功能的优点有利于器件操作中的闭环反馈,从而允许根据工作流体液滴的位置和形状来实时修改施加至电润湿阵列的致动图案。

[0223] 因此,在已经将流体施加器的端部插入端口之后,EWOD控制装置致动第二区域82中的EWOD元件,该第二区域82从第一区域80朝向孔66延伸,并且优选地延伸到孔66,并且甚至可以延伸穿过孔66进入流体端口,如图11所示。致动第二区域中的EWOD元件倾向于将工作流体从储液器区域80吸向孔66和流体端口,如图11所示(图11中的阴影区域同样表示EWOD器件的被工作流体占据的区域)。当EWOD控制装置致动第二区域中的EWOD元件时,其可以停止致动第一区域中的EWOD元件,以便于将工作流体吸向孔和端口。图11示出了第二区域上的EWOD元件被致动之后不久的器件,使得工作流体已经开始流入第二区域,但是大多数工作流体仍然在储液器区域80中。

[0224] 图11中的虚线80a表示储液器/第一区域80与第二区域82之间的边界。如上面解释的,该边界可以被认为是概念边界,并且通过阵列元件的致动来限定。

[0225] 图11中的第二区域82的形状通常对应于图9中所示的第二区域72的形状,这是因为它包含延伸穿过孔并且进入端口的“抽取区域”82a,并且在其离孔最近的点处的宽度小于孔的宽度。在图11中,第二区域延伸到并且穿过孔,并且第二区域的宽度较小导致在每侧留有间隙84以及“过渡区域”82b,其中,第二区域的宽度在抽取区域82与第一区域80之间增加。在替代的实施例中,第二区域可以对应于图8的第二区域72,并且具有大致均匀的宽度,该宽度小于第一区域80的宽度(并且小于孔的宽度)。与流体加载的情况一样,原则上,工作流体与孔的一个边缘之间的间隙不必和工作流体与孔的另一边缘之间的间隙相同。此外,原则上,可以仅在工作流体与孔的一个边缘之间存在间隙,而在工作流体与孔的另一边缘之间没有间隙。

[0226] 在图10的(a)至(c)的流体加载实施例中,其中随着引入的工作流体的流体边缘76远离孔向EWOD器件的内部移动,EWOD元件被致动的第二区域72的形状随着时间而变化。图12的(a)至(c)示出了用于流体抽取的相应实施例,其中,随着工作流体的前流体边缘86朝向孔66移动,EWOD元件被致动的第二区域82的形状随着时间而变化,使得随着工作流体液滴朝向孔移动并且从室中抽取,在工作流体液滴的前流体边缘86后面的第二区域82的宽度变化(变窄)(在该实施例中,“前”和“后面”是参照工作流体的运动/抽取方向(图12的(a)至(c)中的左边))。图12的(a)总体上对应于图11,并且示出了致动第二区域中的EWOD元件以

开始从储液器区域80抽取流体之后不久的器件。图12的(b)示出了在稍后的器件,并且图12的(c)示出了在更晚时候的器件。为了辅助比较图,在图12的(a)至(c)的所有图中示出了储液器区域的边界,但是已经从图12的(c)中的储液器区域抽取了所有流体,并且在所有图12的(a)至(c)中储液器区域与第二区域82之间的边界被示为虚线。

[0227] 随着待抽取的工作流体朝向孔移动,其中EWOD元件被致动的第二区域82的形状随着时间而变化。可以看出,随着工作流体朝向孔移动,抽取区域82a的长度减小,而过渡区域82b的长度增加并且变宽以具有等于储液器区域的宽度的宽度。正如上面指出的,EWOD控制装置可以在致动第二区域82中的EWOD元件时可以停止致动储液器区域80中的EWOD元件。在该方法中,通过在前流体边缘86处变化的接触角来控制流体的移动。随着抽取区域82a的长度减小并且过渡区域82b朝向孔移动,过渡区域82b的这种移动将基本上促使工作流体进入抽取部分82a,从抽取部分82a,流体施加器的负压可以将流体吸出器件的室。因此,第二区域82中的所有阵列元件可以在流体抽取过程中保持致动;可替代地,随着流体后缘88朝向孔移动,流体后缘88后面的阵列元件可以处于非致动状态。

[0228] 如所描述的流体加载实施例一样,EWOD控制装置可以基于所接收的关于器件中的工作流体的位置信息或者根据预编程的控制方案来控制EWOD器件的元件的致动。

[0229] 在抽取过程期间,在加载孔66附近的阵列元件的选择性激活和去激活可以进一步提高用最少的填料流体从室移除工作流体的可能性。可以在抽取过程期间向用户提供反馈,包括例如减速、移除的抽取体积、移除流体施加器。

[0230] 方法H——抽取过程

[0231] 抽取过程的另一实施例类似于方法G,但是这里可以执行液滴分离操作以将第二区域82中的液滴分成两个不连续的液滴,如图13中所示。因此,在液滴抽取中,可以从EWOD装置中抽取工作流体的一部分8A,而工作流体的部分8B保持在流体室中。在撤回工作流体的此方面中,电容传感器反馈可以用于控制可以撤回的工作流体的体积。限定体积的工作流体可以与主工作液滴分开,以朝向端口移动。当用户操作手动移液管器件时,系统可以提供指导以指示何时已经获取了所需体积的工作流体。在这种情况下,当柱塞尚未完全缩回时,可能需要用户从端口撤回流体施加器。因此,用户可能需要注意不要完全释放柱塞,直到流体施加器完全地从端口移除,以减少撤回潜在的大量填料流体以及有限体积的工作流体。当使用自动流体施加器时,来自电容传感器的反馈可以用于控制由流体施加器抽取的工作流体的体积,从而最小化用填料流体污染减少体积的抽取的工作流体样本的风险。

[0232] 参考方法A至方法F描述的本发明涉及安全加载存在于流体施加器中的完整体积的工作流体,消除或至少显著降低在移液管被缩回时工作流体被错误地从微流控器件的工作区域中撤回的风险,或者确保在消除或至少显著降低填料流体被错误地用工作流体抽取的风险的同时,抽取工作流体。

[0233] 尽管可以采取许多措施来防止在流体加载期间工作流体被错误地撤回(如上面描述的),但是应该可以通过使用集成到EWOD电极阵列中的传感器阵列来检测是否已经发生这种情况。如果(例如)测定方案需要加载5微升工作流体,但传感器阵列记录通过某种用户事故(诸如加载的工作流体体积不正确,或最初加载了正确体积的工作流体但某些工作流体在撤回流体施加器时被无意中抽取)仅加载了3微升,则可以向用户发出警告以添加更多

的流体、再次尝试或抽取3微升并且重复。

[0234] 类似地,可能实际上已经成功加载了正确的体积,但是微流控器件内的流体位置不正确(这将取决于所选择的软件功能的类型),或者其已经与附近的液滴合并,该附近的液滴可能已经从附近的(或同一个)流体加载并被加载。同样,可以利用内置在器件中的传感器阵列来警告用户已发生这样的事件,并且提示他们采取适当的动作(例如,从实验中取出盒子,然后重新开始)。

[0235] 另一种可能性是工作流体的液滴在正确的位置完成,但是在到达该正确位置的过程中,该液滴可能暂时位于器件的计划外区域。如果用户非常有力地推动移液管柱塞通过移液管的停止并且注入的空气泡远大于将所分配的工作流体轻推到期望的电极上所需的最小值,则很可能发生这种情况。即使错误定位仅是短暂的,但是在测定的情况下这可能导致污染问题,在所述测定中EWOD阵列的区域意欲在引入特定类型的工作流体之前保持原始和未使用,例如,在要在同一器件内独立分析多个样品的情况下。再次,实时传感器信息可以用于警告用户任何此类的风险,因此允许用户决定是否继续或再重新开始。

[0236] 本文中描述的所有实施例可以可替代地通过使用电子移液管来实施,该电子移液管由EWOD控制单元控制或与其结合,所述EWOD控制单元控制EWOD微流控器件的阵列元件的致动。这种移液管可以自动化,以为加载工作流体阶段提供正确的加载速度,并且可以非常精确地控制额外的“推动通过“停止””阶段,以避免潜在的用户错误。

[0237] 在手动流体加载的情况下,警告或警报(或其他输出)被提供至用户并且可以例如是听觉和/或视觉输出,而在自动或机器人流体加载的情况下,输出被提供至控制所述自动或机器人流体加载的控制单元,例如EWOD控制单元,并且可以是例如电信号或光信号。

[0238] 例如,控制空气泡的形成速度将是有利的,以防止用户过于强行地推动通过“停止”,使得空气泡从移液管尖端分离。如果空气泡应该从移液管尖端分离,这将意味着在移液管缩回之前,空气泡是不可恢复的。自动移液管可以防止这种事故。

[0239] 还将有利的是,控制空气注入量,使空气泡刚好足够大以使流体接触电极。来自EWOD阵列元件的传感器反馈将向移液管提供信息(可能是无线的),以控制流体注入的这个阶段。一旦将流体放到电极上,如图7的(d)所示,在液滴到达安全区域所花费的时间期间开始缩回空气泡和过量的填料流体是安全的。这将加快流体加载的过程。

[0240] 另外,这种智能移液管也可以是有利的,这是因为可以对其进行编程,以遵循要在器件上实施的特定测定或协议的完整加载顺序。它可以自动为各种端口抽吸正确的体积。用户所有需要做的是更换移液管(或将一次性移液管尖端从移液管移除并用干净的移液管尖端来代替),将新的移液管/新的移液管尖端没入正确的试剂管中,并与正确的端口对接。

[0241] 还可以构建安全特征,即,检测用户是否已经选择了正确的端口。如果没有,移液管会自动将液滴缩回到尖端,并且软件会提醒用户应该装入哪个端口并且立即重试。

[0242] 移液管还可以辅助抽取流体:抽吸的速度可以适应于在器件上感测到的液滴的收缩体积,以最小化用户误差。

[0243] 上述实施例中的一些涉及从移液管分配空气泡以迫使所分配的流体进入微流控器件的流体通道。可能有些用户对将空气泡(虽然是临时的)注入其器件的概念感到不舒服。如果是这种情况,则可替代的是,用户用填料流体和工作流体两者来加载流体施加器,使得在分配工作流体之后被分配的且跟随工作流体到器件上的流体是填料流体,而不是空

气。在工作流体之后分配油(或其他填料流体)的方式可以与分配空气泡的方式完全相同,但优点是不会因在器件上看到气泡而惊动用户。

[0244] 利用手动移液管,可以实现在工作流体之后分配油(或其他填料流体),但是可能难以执行。然而,如果正确编程,则智能移液管(如上所述)可以很容易地执行双流体加载。

[0245] 如参照方法G和方法H所述的本发明涉及确保在消除或至少显着降低填料流体被错误地与工作流体仪器抽取的风险的同时抽取工作流体。

[0246] 上述实施例中的一些涉及感测EWOD微流控器件内的流体的存在和/或位置,例如在图6的方法中感测流体已经到达目标区域70。这可以通过以下方式来完成:控制EWOD阵列元件在感测模式下操作——传感器可以被配置成内部传感器电路,其作为驱动电路的部分被并入每个阵列元件中。这种传感器电路可以通过检测阵列元件处的电特性来感测液滴特性,诸如阻抗或电容。例如,存在于每个阵列元件中的阵列元件电路可以包含液滴传感器电路,其可以与阵列元件的电极电连通。典型地,液滴传感器电路的读出可以由一个或多个寻址线控制,该一个或多个寻址线可以被阵列的同一行中的元件共用,并且还可以具有一个或多个输出,例如OUT,其可以被阵列的同一列中的所有元件共同。阵列元件电路通常可以执行以下功能:

[0247] (i) 通过向阵列元件电极供应电压来选择性地致动元件电极。因此,存在于阵列元件51处的任何液体液滴可以通过电润湿效应而被致动或解除致动。

[0248] (ii) 感测阵列元件的位置处是否存在液体液滴。感测的手段可以是电容式、光学、热学或一些其他手段。可以使用阻抗传感器电路作为阵列元件电路的部分来方便且有效地采用电容式感测。

[0249] 包括阻抗传感器电路的阵列元件电路的示例性配置在本领域中是已知的,并且例如在US8653832和共同转让的英国申请GB1500261.1中有详细描述,两者都通过引用并入本文。这些专利文件包括对以下的描述:可以如何致动液滴(通过电润湿)以及可以如何通过电容式或阻抗感测手段感测液滴。通常,电容式和阻抗感测可以是模拟的,并且可以在阵列中的每个元件处同时或几乎同时执行。通过处理来自这种传感器的返回信息,上述控制系统可以实时或几乎实时地确定微流控器件中存在的每个液体液滴的位置、尺寸、质心和周长。

[0250] 可替代地,可以提供外部传感器模块用于感测液滴特性。例如,本领域已知的光学传感器可以用作感测液滴特性的外部传感器。合适的光学传感器包括相机器件、光传感器、电荷耦合器件(CCD)和图像相似图像传感器(image similar image sensor)等。

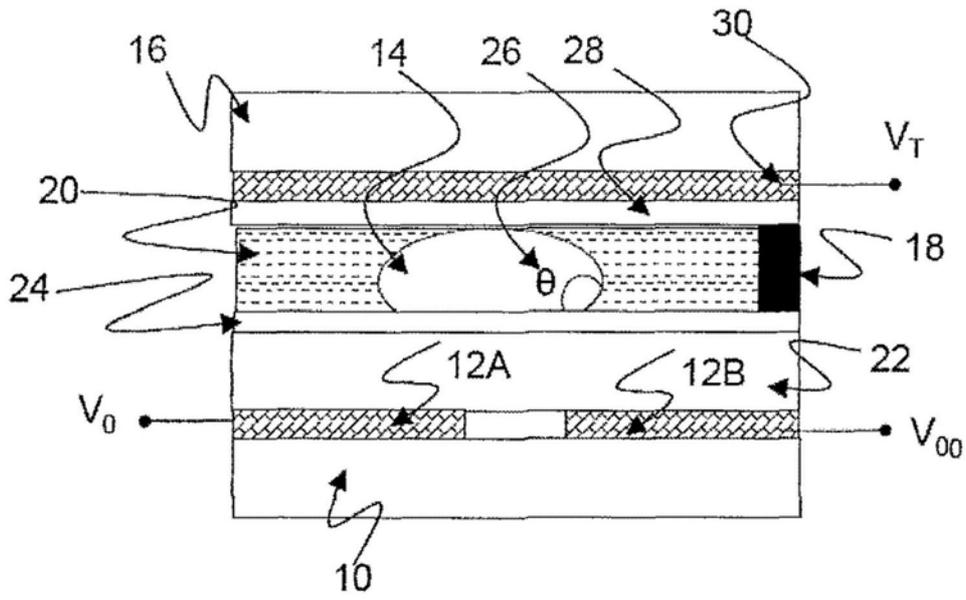


图1

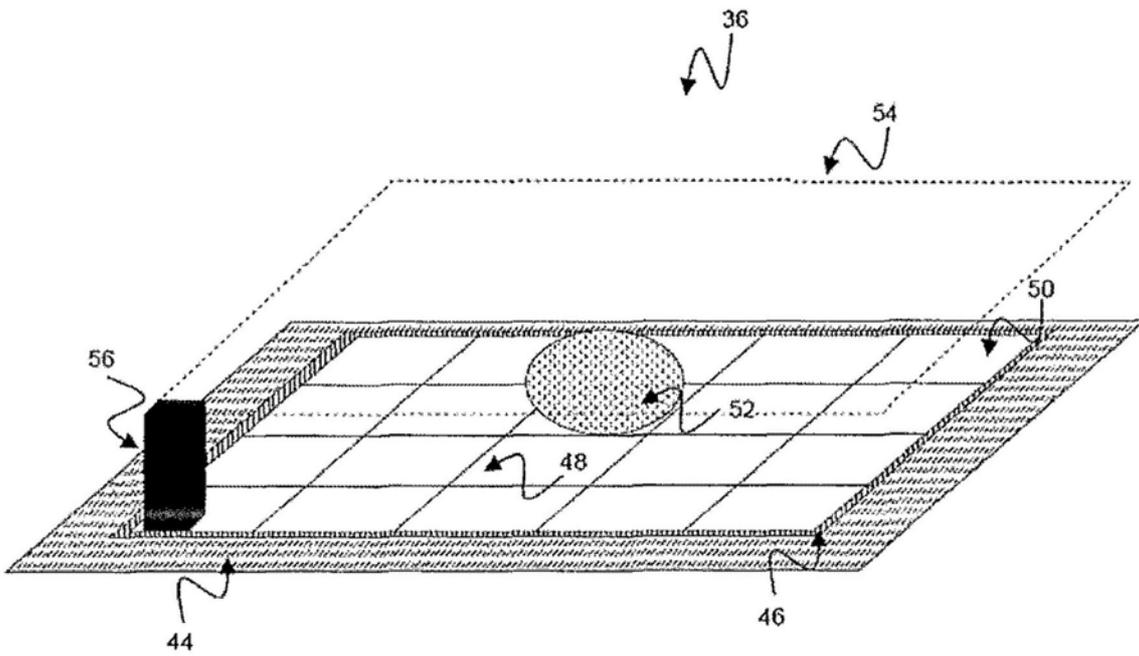


图2

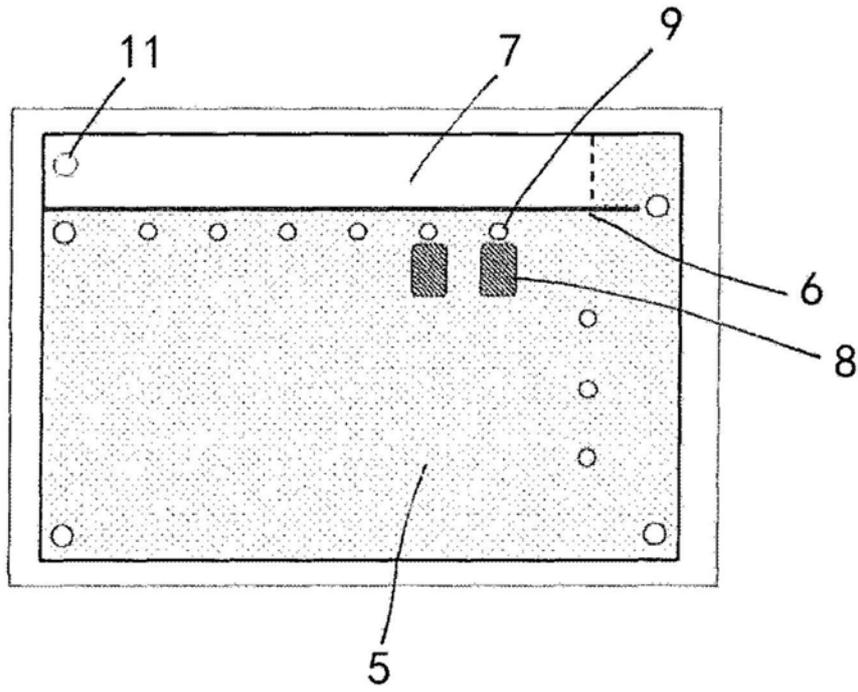


图3

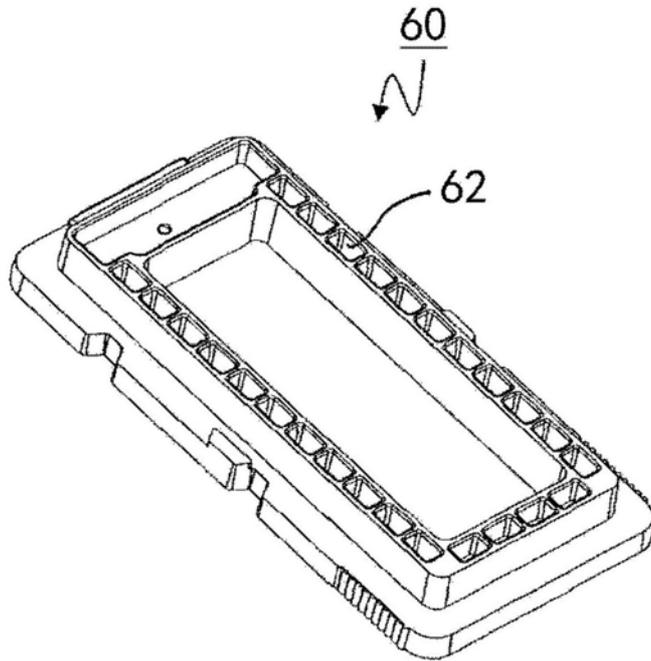


图4

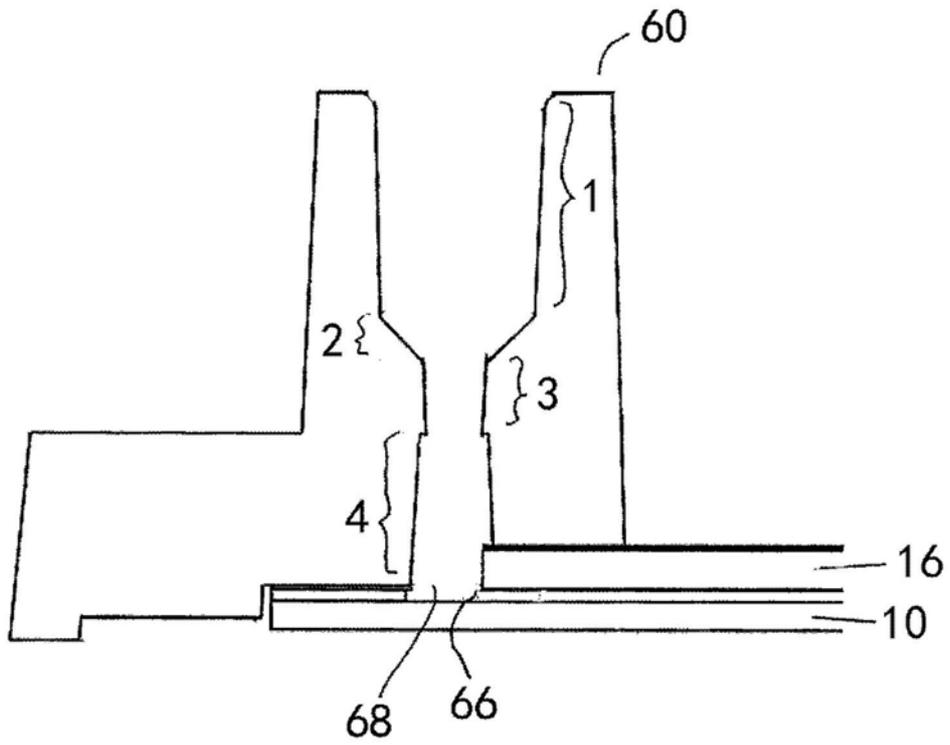


图5 (a)

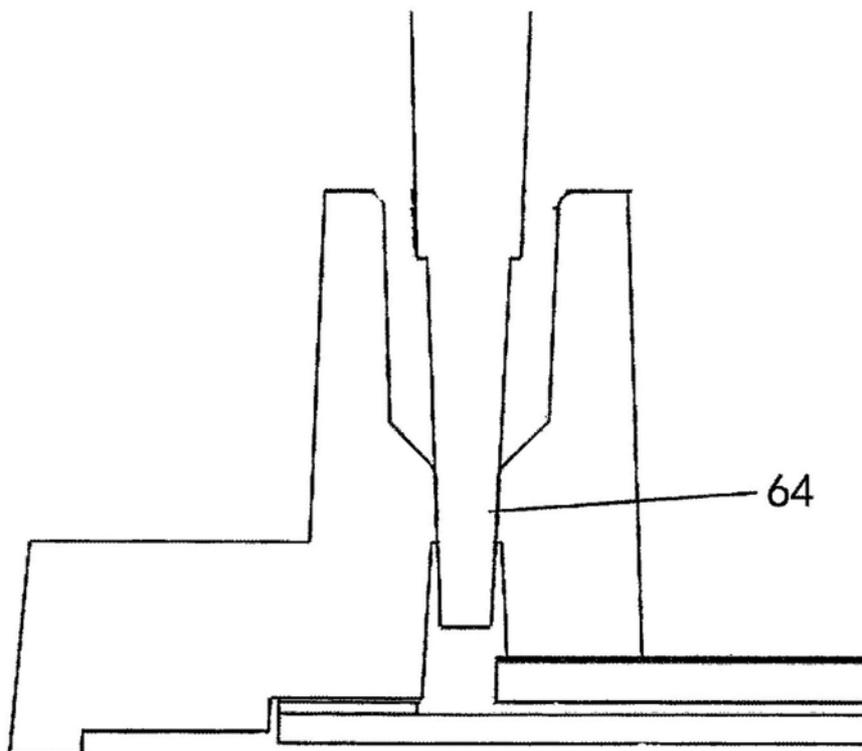


图5 (b)

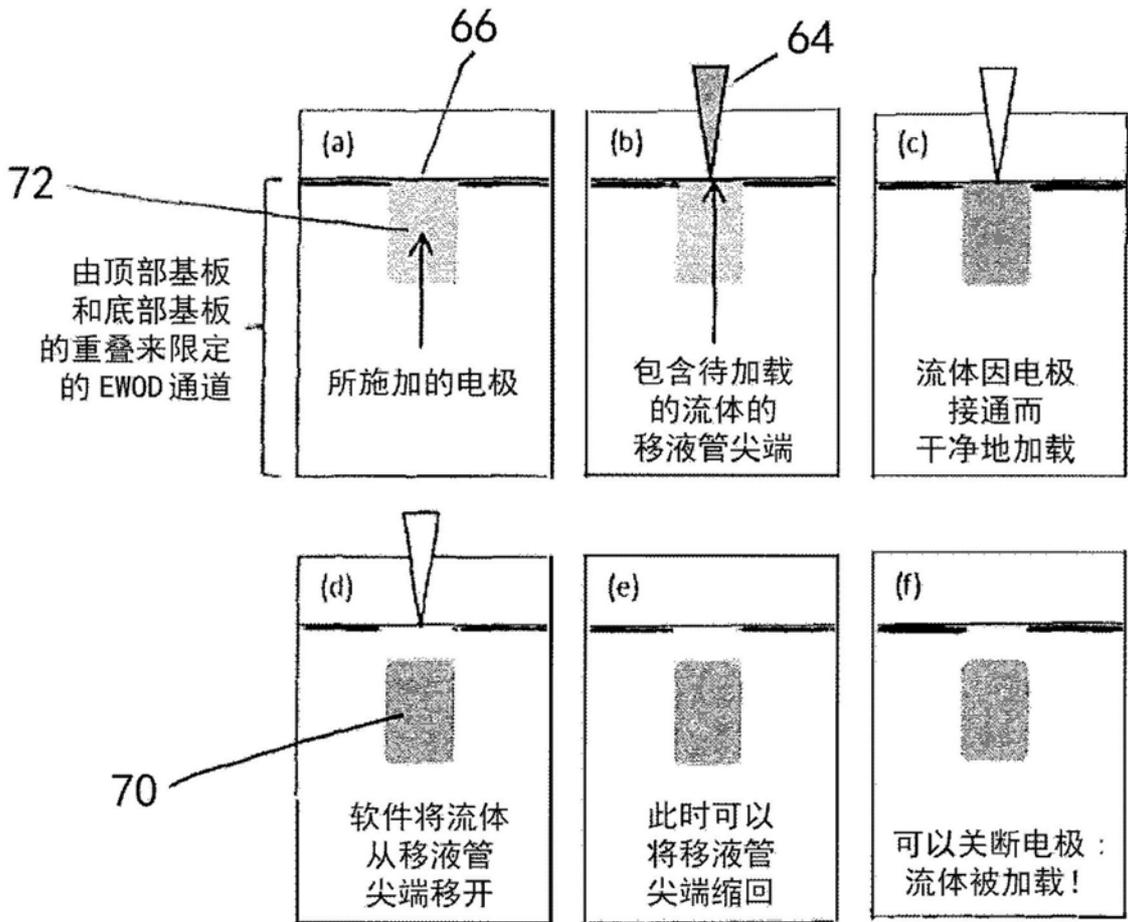


图6

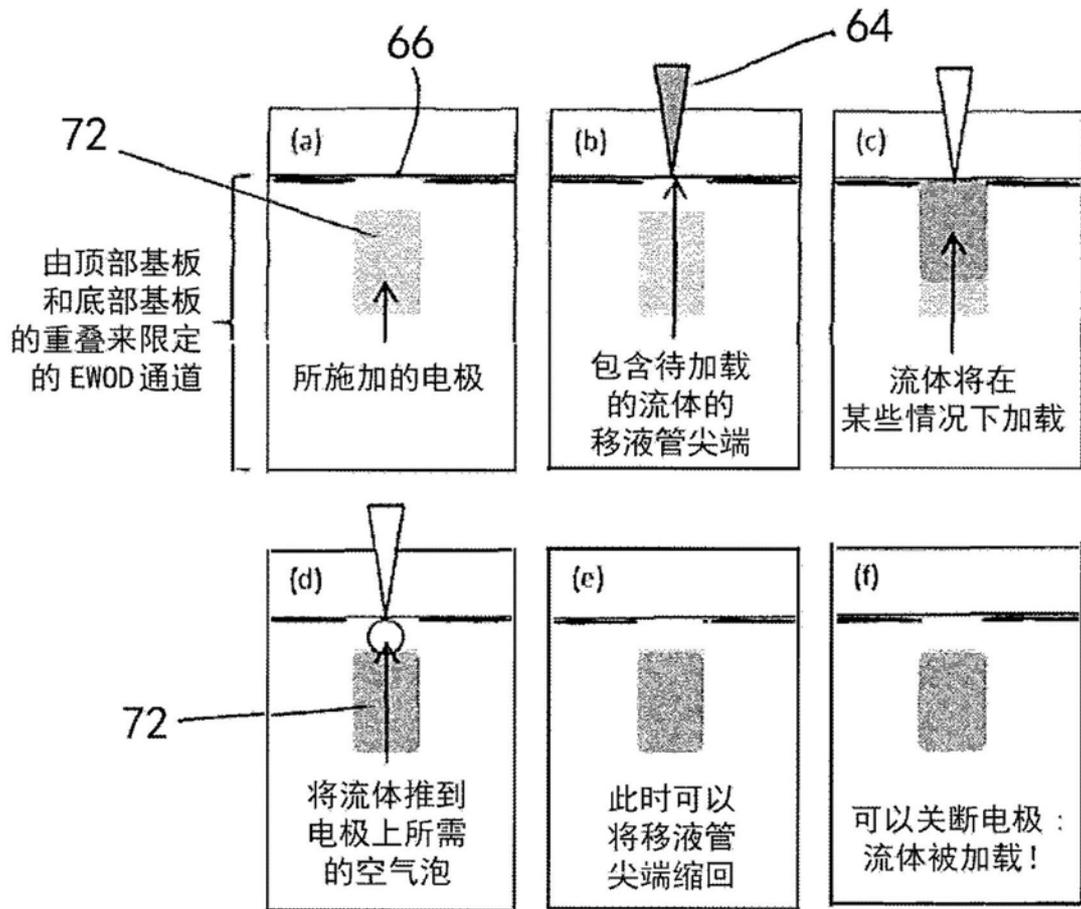


图7

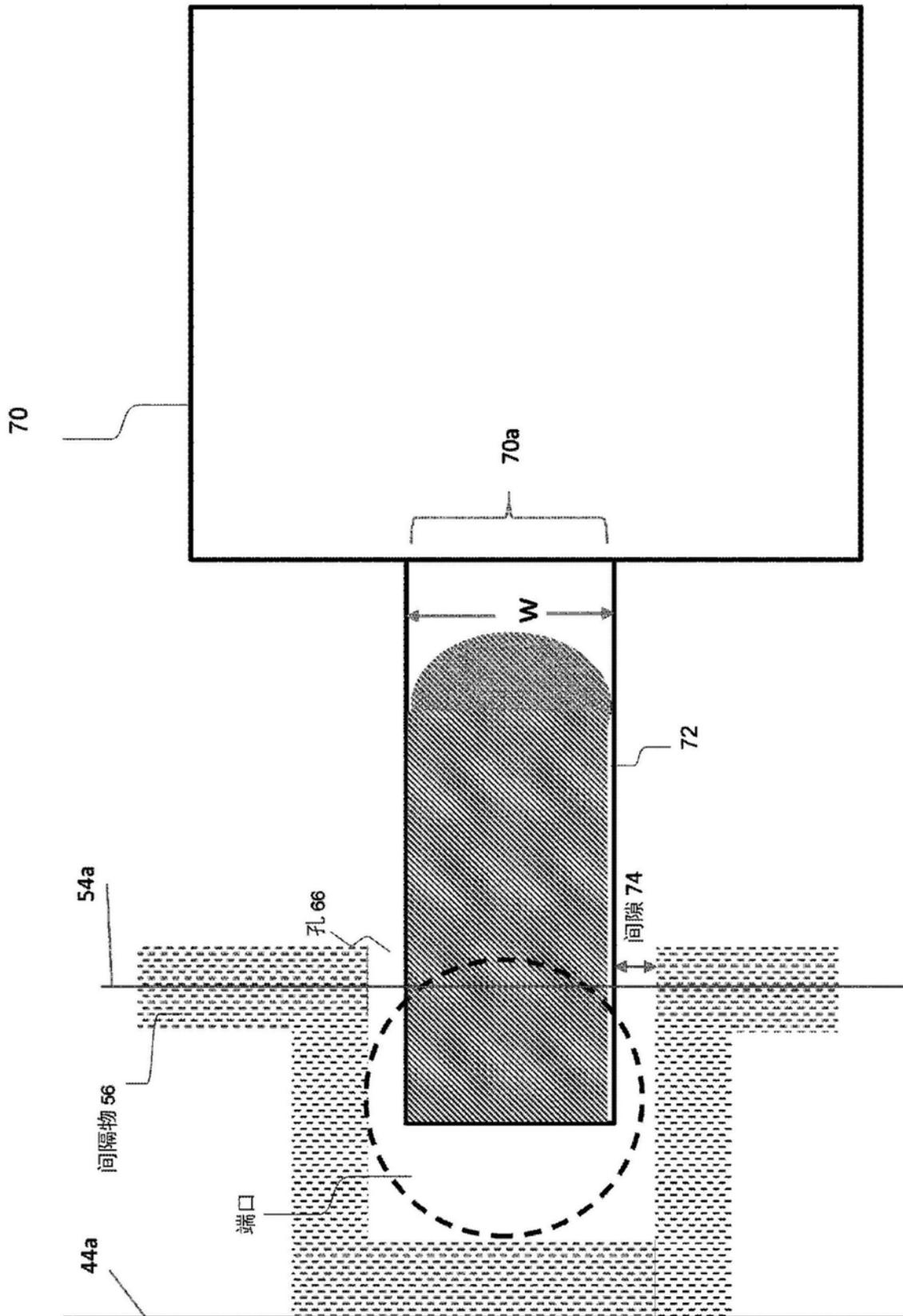


图8

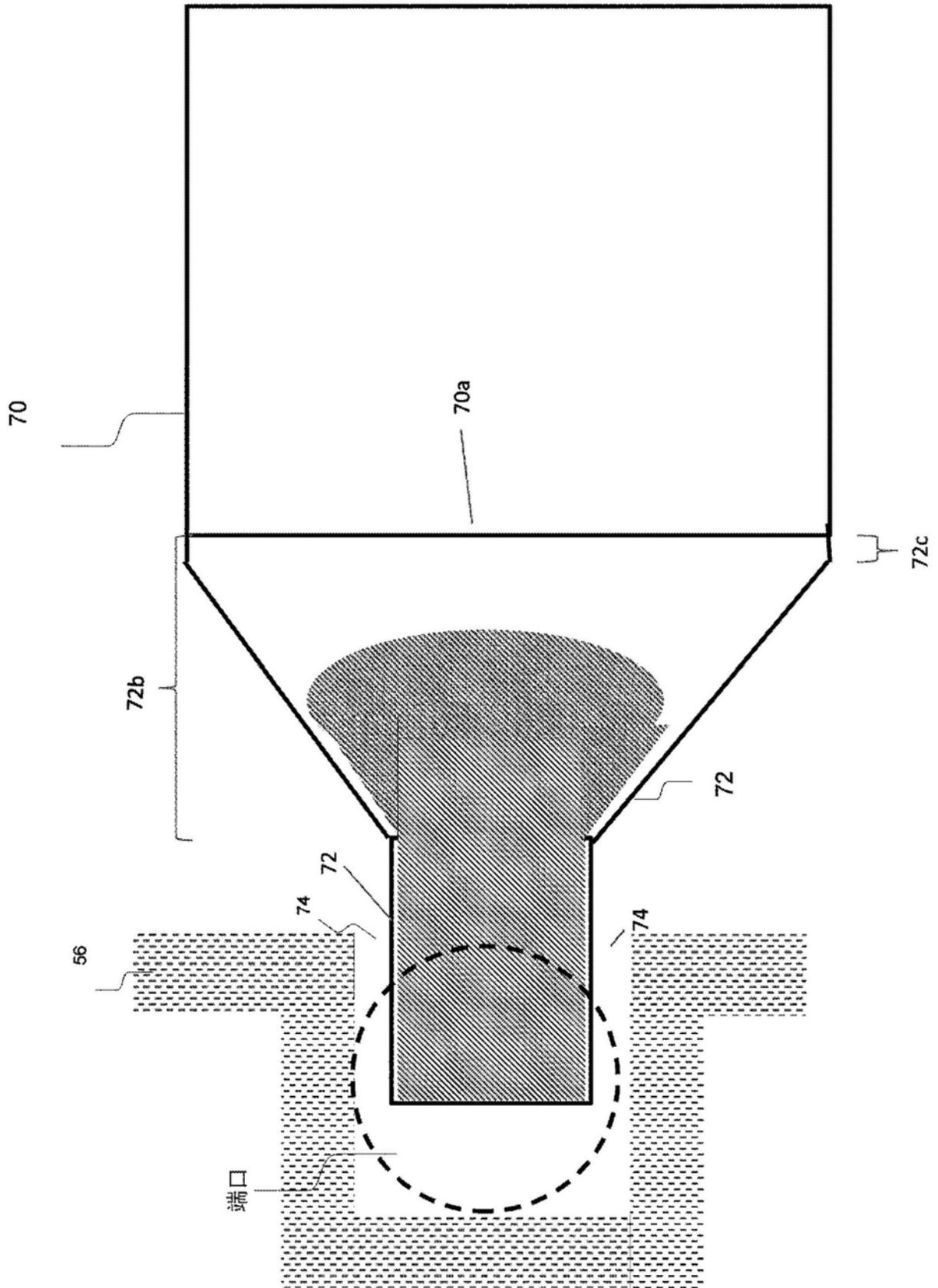


图9

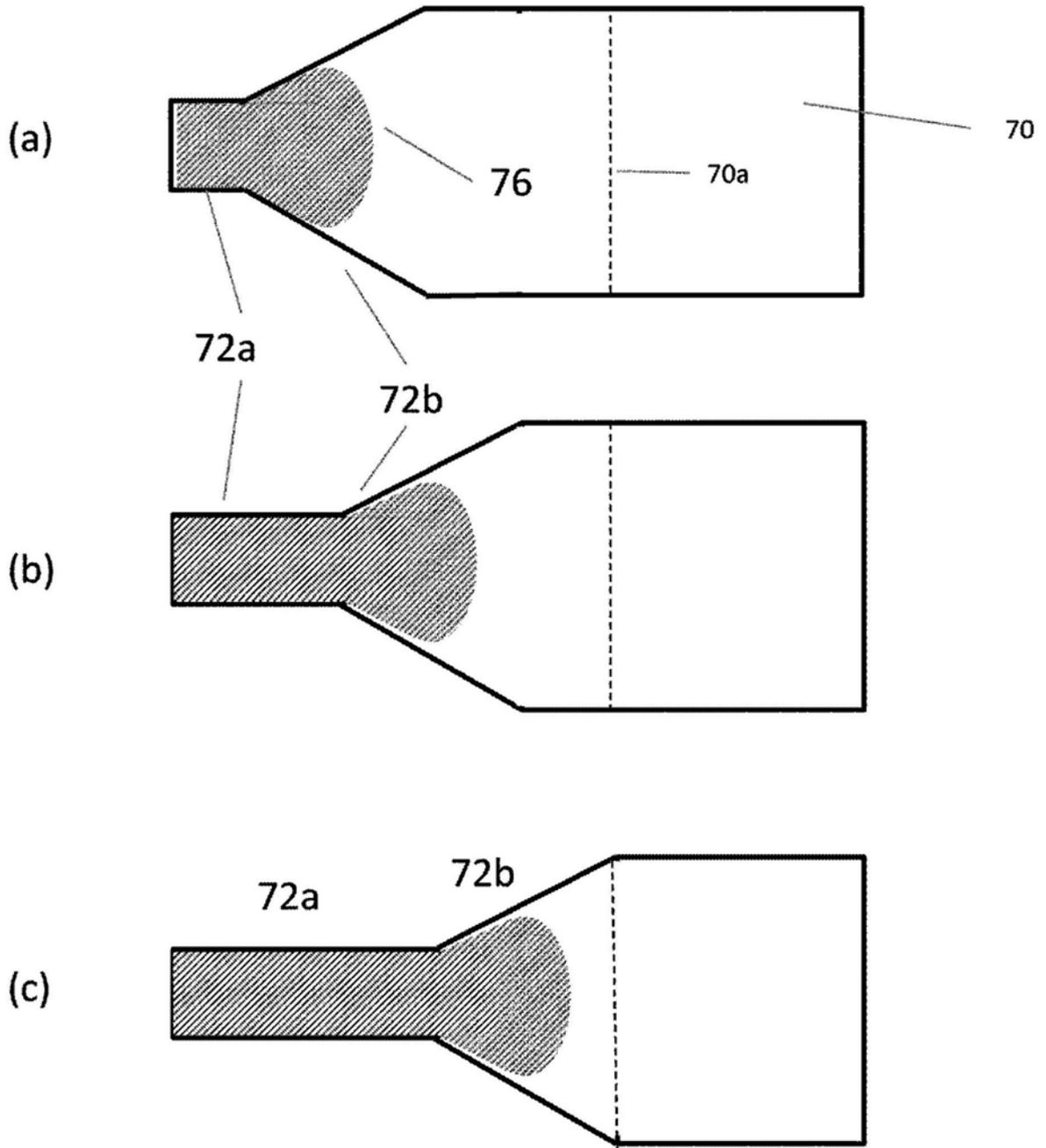


图10

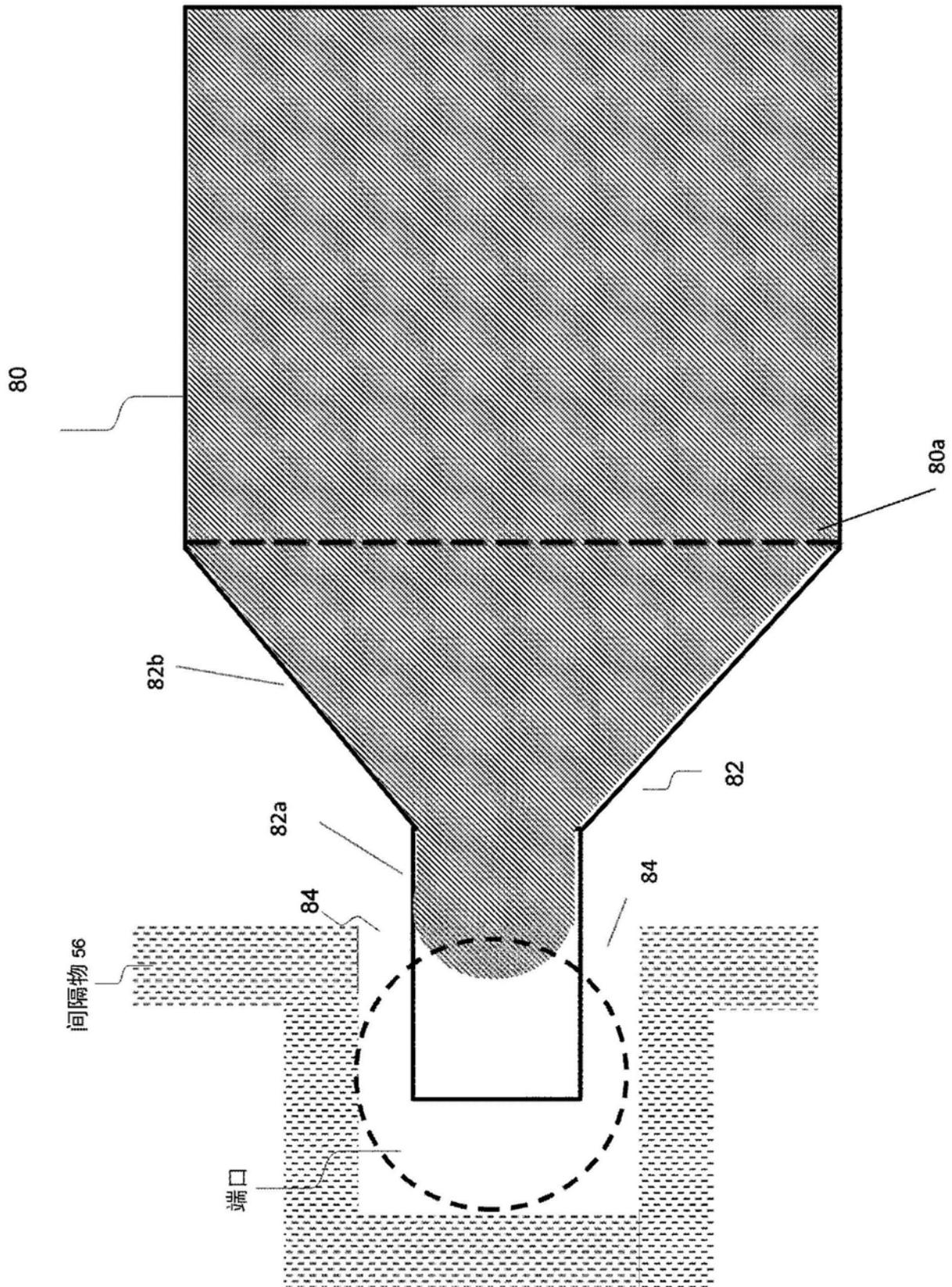


图11

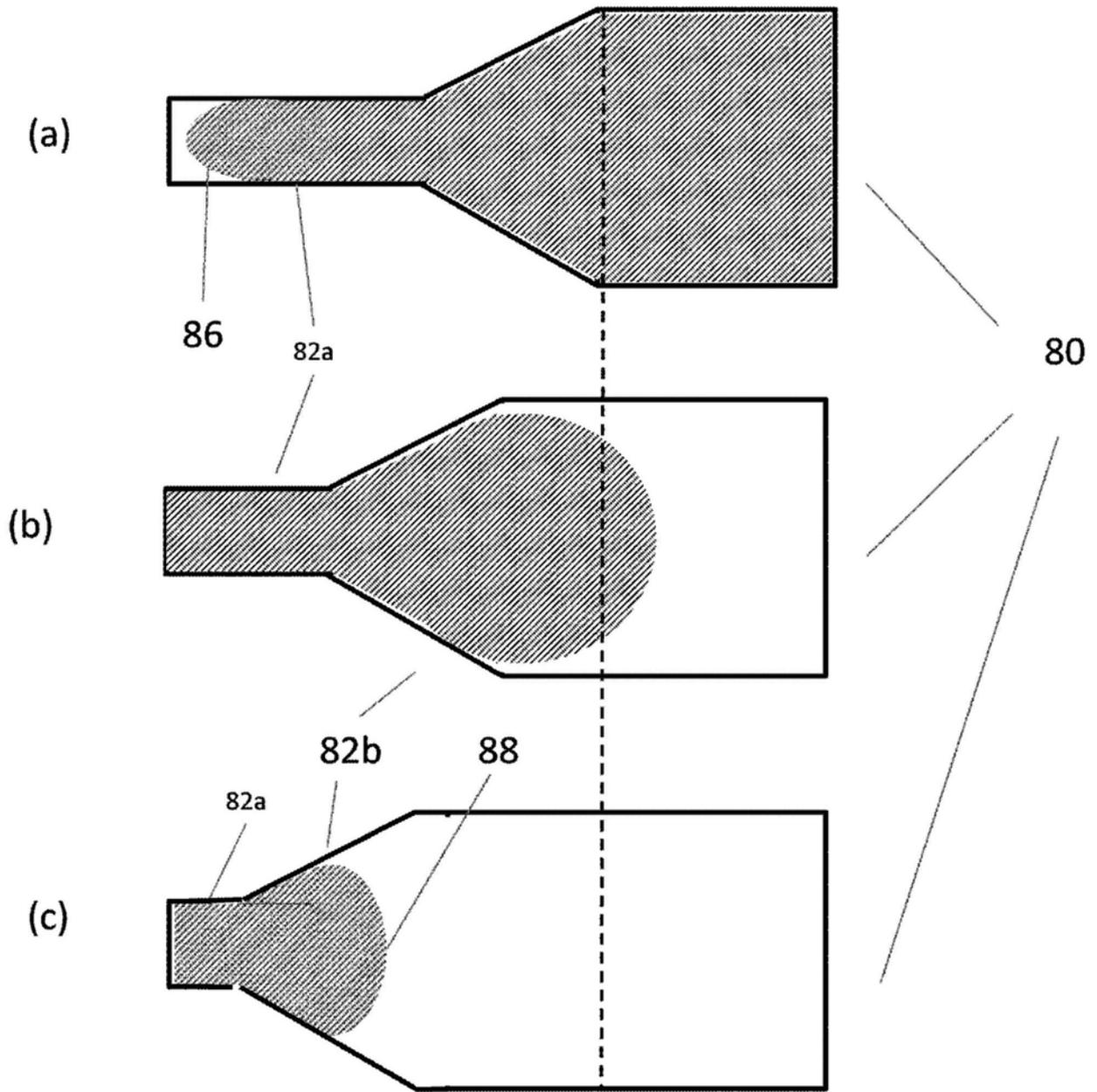


图12

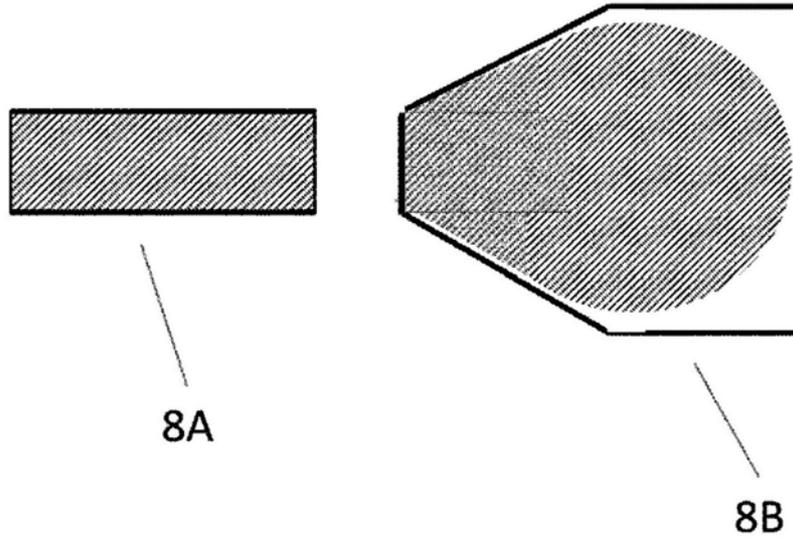


图13